



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Über das Auftreten von Infektionen nach Therapie hämatologischer Erkrankungen mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab

Autor: Johanna Charlotte Nissen
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. D. Buchheidt

Rituximab, ein monoklonaler Antikörper, wurde 1998 in Europa zur zielgerichteten Behandlung CD20-positiver B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome zugelassen und ist mittlerweile etablierter Bestandteil in der Therapie von NHL, und wird zunehmend auch bei anderen Krankheitsentitäten eingesetzt. Rituximab bewirkt eine Depletion sowohl physiologischer als auch maligner CD20-positiver Zellen und führt so zu einer B-Zell-Suppression, die bis zu 6 Monate nach der Therapie anhalten kann. Es wurde eine schwere über Monate anhaltende IgM-Defizienz nach Rituximab-Therapie beschrieben. Ob Rituximab indirekt auch auf die T-zelluläre Immunität wirkt, wird kontrovers diskutiert. Es liegen Einzelfallberichte über früh auftretende Neutropenien, die kurz nach der Gabe von Rituximab auftraten, und verzögerte Neutropenien, Monate nach Abschluss der Rituximab-Therapie, vor. In der Literatur finden sich zahlreiche Einzelfallberichte über virale Infektionen. So traten nach Therapie mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie durch das Parvovirus B19 verursachte Erythroblastopenien, progressive multifokale Leukenzephalopathien in Kombination mit einer Papovavirus-Infektion und Reaktivierungen von Herpes-simplex-Virus, Varicella-Zoster-Virus und Cytomegalie-Virus-Infektionen auf. Zum Teil werden letale Verläufe, so bei Hepatitis B Virus Reaktivierungen und progressiver multifokaler Leukenzephalopathie durch JC-Papova-Viren beschrieben. Aus diesen Gründen untersuchten wir, ob unter oder nach Therapie mit Rituximab bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen vermehrt Infektionen bzw. opportunistische Infektionen auftreten und welche Erreger nachweisbar sind. Das Alter, Geschlecht, Grunderkrankung mit Stadium und Krankheitsaktivität, Komorbiditäten, hämatologische Parameter, Art, Dauer und Dosis der Therapie wurden erfasst und untersucht, inwieweit die Infektionsinzidenz (gesamt und opportunistische Infektionen) mit der Rituximab-Gesamtdosis, der Therapiedauer und der applizierten kumulativen Prednison dosis korreliert.

Zwischen Februar 2000 und Januar 2005 wurden am Universitätsklinikum Mannheim 141 Fälle mit hämatologisch malignen und nicht malignen Erkrankungen mit Rituximab als Monotherapie sowie auch in Kombination mit anderen Zytostatika behandelt. Anhand der Patientenakten wurden Daten zur applizierten Therapie, zu Infektionen und möglichen Kofaktoren retrospektiv erhoben. In 80 der 141 Fälle (57%) traten infektiöse Komplikationen auf, in 16% der Fälle kam es zu einer opportunistischen Infektion. Die Infektionsinzidenz variierte in den verschiedenen Subgruppen. So zeigten in unserer Studie Patienten mit einem hochmalignen NHL mehr Infektionen (79%) als Patienten mit einem niedrigmalignen NHL (45%). Dieser Zusammenhang zwischen dem Malignitätsgrad des Lymphoms und dem Entstehen einer Infektion war im Chi²-Test signifikant unterschiedlich. Außerdem zeigte sich ein Trend zu einer erhöhten Infektionsrate bei Patienten, die eine dosisdichte Chemotherapie (14tägig) erhielten, im Vergleich zu einer im dreiwöchigen Abstand applizierten Therapie, ohne dass dieser Unterschied signifikant gewesen wäre. Die Infektionsinzidenz innerhalb der Patientengruppe, die eine Fludarabin-haltige Therapie in Kombination mit Rituximab erhalten haben, ist im Vergleich zu den Patienten, die eine CHOP-ähnliche Therapie und Rituximab appliziert bekamen, erhöht. Unter Fludarabin-haltiger Therapie fand sich eine erhöhte Infektionsinzidenz, wie es auch in der Literatur beschrieben worden ist. Die Inzidenz opportunistischer Infektionen war in der Gruppe der Patienten, die Rituximab in Kombination mit Chemotherapeutika erhielten, höher als in der Gruppe, die Rituximab als Monotherapie erhielten. Hingegen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Infektion und der Anzahl der applizierten Rituximab-Zyklen bzw. der kumulativen Rituximab-Dosis. In der logistischen Regression konnte als einzige unabhängige Variable die kumulative Prednison dosis ermittelt werden. Die mittlere Prednison gesamt dosis bei den Fällen mit einer Infektion und den Fällen ohne Infektion zeigte einen statistisch hoch signifikanten Unterschied. In unserer Studie zeigte sich, dass eine aktive Erkrankung, das Vorliegen von Vortherapien, eine Neutropenie und eine Leukopenie mit einem erhöhten relativen Risiko einhergeht, eine Infektion zu entwickeln. Jedoch fand sich auch für Fälle mit supportiver Therapie wie G-CSF und TMP-SMX eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine infektiöse Komplikation während oder nach Therapie zu entwickeln; dies liegt wahrscheinlich darin begründet, dass Patienten mit einer Therapie mit größerem Nebenwirkungsprofil eher G-CSF und TMP-SMX zusätzlich erhielten. In bisher publizierten Studien fanden sich unterschiedliche Infektionsinzidenzen. Unsere Daten aus der Rituximab-Monotherapie-Gruppe sind mit den Studien vergleichbar. Die Infektionsinzidenz in unserer Gruppe mit CHOP-ähnlicher Therapie ist im Vergleich zu Studien mit ähnlichem Patientengut tendenziell höher. Der Vergleich der

Daten aus der Gruppe mit Fludarabin-haltiger Therapie mit den Daten anderer Studien fällt aufgrund kleiner Fallzahlen jedoch schwer. Auch der Vergleich der FC / FCM-Gruppe mit der CHOP / CHOEP-Gruppe in unserem Patientenkollektiv ist nur eingeschränkt möglich und aufgrund der kleinen Fallzahl nicht aussagekräftig. Wir konnten zeigen, dass unter Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie Infektionen aller Schweregrade sowie opportunistische Infektionen auftreten. Die Inzidenz der Infektionen ist je nach applizierter Therapie und Erkrankungsentität unterschiedlich. Es konnten Kofaktoren, die die Entstehung einer Infektion begünstigen, identifiziert werden. Ob die Infektionsinzidenz unter Rituximab plus Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie allein erhöht ist, kann anhand dieser Studie nicht endgültig beantwortet werden. Dazu wäre eine prospektive Studie mit systematischer Erhebung der entsprechenden Parameter und einer hinreichend großen Fallzahl erforderlich.

Zusammenfassend ist eine sorgfältige klinische Überwachung aller mit Rituximab therapierter Patienten im Hinblick auf die Entwicklung schwerer Infektionen auch nach den Daten dieser Untersuchung zwingend erforderlich. Dies gilt in besonderem Maß für diejenigen Patienten, die den in dieser Untersuchung definierten Risikogruppen zuzuordnen sind.