

ANTI-CD20 ANTİKOR-RİTUKSİMAB VE İNFEKSİYON İLİŞKİSİ: BİR OLGU NEDENİYLE*

Behice KURTARAN*, Semra PAYDAŞ**, Aslıhan CANDEVİR*, Sinan YAVUZ**,
Ayşe Seza İNAL*

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ADANA
** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, ADANA

ÖZET

Son yıllarda literatürde anti-CD20 antikor (rituksimab) tedavisi sonrası gelişen ciddi viral, mikobakteriyel ve fungal infeksiyonlar bildirilmektedir. Şimdiye kadar rituksimab ilişkili panoftalmit bildirilmemiş olup, CHOP-R tedavisi alan lenfomalı bir olguda ölümlü sonlanan panoftalmit tablosu nedeni ile konuya dikkat çekilmesi ve rituksimab tedavileri ile infeksiyon ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: anti-CD20, infeksiyon, lenfoma, rituksimab

SUMMARY

Association of Anti-CD20 Antibody-Rituximab and Infection: A Case Report

In recent years, serious viral, mycobacterial and fungal infection cases which developed after anti-CD20 antibodies (rituximab) have been published. Upto now there was no panophthalmitis case associated with rituximab. In this paper we aimed to evaluate the relationship between rituximab treatments and infections, and attract attention to the issue with a panophthalmitis case with lymphoma who was on CHOP-R treatment and ended up with death.

Keywords: anti-CD20, infection, lymphoma, rituximab

GİRİŞ

CD20 antijeni, pre-B ve matür B lenfositlerinden salgılanan bir transmembran proteindir. Anti-CD20 insan/fare kimerik monoklonal antikor olan rituksimab, CD20 ekspres eden lenfomalarda kullanılmaktadır. Rituksimab ayrıca otoimmün olaylarda da etkili bulunmuştur ve bu nedenle kullanım alanı giderek artmaktadır⁽⁴⁾. Rituksimab, periferik kandaki B lenfositleri etkin bir şekilde deprese ederek serum immünglobulin seviyesini azaltmakta ve yine diğer kemoterapötiklerle birlikte kullanıldığında ciddi nötropeni sıklığını arttırmaktadır. Bu nedenle rituksimabın eklendiği kemoterapilerde, özel-

likle de daha önce kemoterapi almış ve ileri yaş-taki hastalarda ciddi infeksiyonlar için artmış bir risk söz konusu olmaktadır⁽¹⁹⁾.

Ritüksimab ile tedavinin beraberinde getirdiği diğer önemli sorun hipogamaglobulinemidir. Ritüksimabın tek ilaç olarak kullanıldığı bir ön çalışmada hastaların % 14'ünde hipogamaglobulinemi geliştiği ancak bunun herhangi bir klinik morbiditeye yol açmadığı gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Ne bu çalışma ne de CHOP-rituksimab kombinasyonu ile yapılan ön çalışmalar nötropenik olmayan infeksiyonlar için majör bir problemin varlığını ortaya koymamıştır⁽⁷⁾. Bununla birlikte ritüksimabın sitotoksik kemoterapiler ile birlikte kullanımının, tek ilaç olarak

Yazışma adresi: Behice Kurtaran, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ADANA
Tel.: (0532) 739 36 13, (0505) 833 10 65
e-posta: behicekurtaran@gmail.com

Alındığı tarih: 15.06.2008, revizyon kabulü: 05.07.2008

*23. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.55 (28 Mayıs-01 Haziran 2008, Çeşme-İzmir)

kullanımına göre hipogamaglobulinemiye ve nötropenik olmayan infeksiyonların (bronşit, sinüzit, pnömoni, otitis media, herpes zoster gibi) oluşumuna daha sıklıkla neden olduğuna dair gözlemler mevcuttur. Özellikle kadın hastalarda fludarabin-rituksimab kombinasyonu ile tedavide, nedeni belirlenemese de, hipogamaglobulineminin daha sık olduğu gözlenmiştir. Bu kombinasyon ile IgM ve IgG seviyelerinin azaldığı, ancak IgA seviyesinin etkilenmediği dikkati çekmiştir⁽³⁾.

Orbital selülit, gözde proptoz ile seyreden, orbita yağ inflamasyonu ile karakterize ve olguların % 50'sinin dört yaşın altında meydana geldiği önemli bir tablodur. Erişkinde ciddi bir immunsupresyonu takiben gelişmektedir. Tedavi edilmez ise kavernoöz sinüs trombozu, panoftalmit ve apseye ilerleyerek ölümcül seyretmektedir. Literatürde rituksimab tedavisi sonrası gelişen ciddi viral, mikobakteriyel ve fungal infeksiyonlar ile seyreden olgular^(2,13,18,20) bildirilmesi ve şimdiye kadar rituksimab ilişkili panoftalmit tanımlanmamış olması nedeniyle konuya dikkat çekilmesi amacı ile CHOP-R (endoksan, doksorubisin, vinkristin, prednol ve rituksimab) tedavisi alan lenfomalı bir olguda ölümler sonlanan panoftalmit tablosu sunulmuştur.

OLGU

71 yaşındaki kadın hasta üç ay önce diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı almış ve CHOP-R tedavisi başlanmıştır. İki kür tedavi almasını izleyen iki hafta içinde bulantı-kusma ve sol gözde şişlik, kızarıklık ve akıntı yakınmaları ile acilde görülerek derin anemi (Hct: % 19) ve orbital infeksiyon tablosu nedeni ile yatırılmıştır. Ciddi metabolik asidoz, şuur bozukluğu ve lökopeni saptanan hastada çekilen kontrastlı orbital aksiyel tomografide sol preseptal mesafe ve yumuşak dokuda inflamasyon, sol retrobulber yağ dokuda oblitere görünüm ve rektus kaslarında kalınlaşma saptanmış ve panoftalmit tanısı konulmuştur. Tedavi amaçlı orbital eksizyon önerilmesine rağmen hasta bu girişimi kabul etmemiştir. Serebral MR'da kontrast tutulumu ol-

mayan ve iskemi olarak değerlendirilen lezyonları kronik serebral infarkt olarak değerlendirilmiştir. Yapılan lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısı normal olarak değerlendirilmiştir. Kültürleri alınan hasta mevcut septik tablosu nedeni ile yoğun bakımda meropenem ve glikopeptid tedavisi ile izlenmiş ve hastanın kan, göz akıntı sıvısı kültürlerinde üreme saptanmamıştır. Takibinde *Candida*'ya bağlı nozokomiyal üriner infeksiyon gelişen hastaya flukonazol tedavisi eklenmiştir. Bu tedavilerle şuurda düzelmeye, göz bulgularında gerileme saptanarak Onkoloji Kliniğine devredilmiştir. Takiplerinde yeniden şuur bozukluğu gelişen hasta iki gün sonra yoğun bakıma alınmıştır. Burada mekanik ventilatör ile izlenen, akut böbrek yetmezliği gelişen hastaya hemodiyaliz uygulanmış ancak hastaneye yatışının ikinci ayında kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Olgu kemoterapi sonrası gelişen ağır göz infeksiyonu nedeniyle yatırılmıştır. Herhangi bir travma, göz operasyonu ve lokal predispozan faktörlere dair bir özgeçmiş olmayan hastada aldığı kemoterapinin bu hızlı ve ölümcül tabloya katkısının olduğu düşünülmüştür.

Hastaya uygulanan CHOP-R protokolünün, diffüz büyük B hücreli lenfoma tedavisinde kür oranını artırdığı gösterilmiş ve standart tedavi olarak kabul edilmiştir⁽¹⁰⁾. Rituksimabın hematolojik malignitelerde kullanımına dair yapılan 11 çalışmadan 7'si CHOP rejimi ile rituksimab kombinasyonunun, CHOP'a karşı etkinlik karşılaştırmasıdır. Bu çalışmalardan birinde CHOP-R rejiminde daha az infeksiyon, birinde benzer oranda infeksiyon ve diğer beşinde % 1-2 oranında artmış infeksiyon oranından bahsedilmektedir^(6,9-12,17).

Bu olguda oluşan infeksiyon tablosuna rituksimabın katkısının net olarak belirlenemeyeceği aşikardır. Ayrıca serum immünglobulin seviyelerindeki değişikliğin rutin klinik pratikte monitorize edilmemesi, infeksiyon ve hipogamaglobulinemi arasındaki ilişkiye dair bilginin kısıtlanmasına neden olmaktadır. Bunun dışında ileri yaş, altta yatan hastalık ve aldığı diğer

kemoterapötikler, hastada immunsupresyonun diğer nedenlerini oluşturmaktadır. Bazı randomize kontrollü çalışmaların erken dönem sonuçlarında rituksimabın tedaviye eklenmesinin infeksiyon riskinde değişikliğe yol açmadığı ifade edilse de, bu ilaçla gelişen ciddi infeksiyonların bildirildiği olguların sayısının giderek arttığı bilinmektedir^(2,13,18,20). Rituksimab tedavisi sonrası viral infeksiyonların geçmişe dönük olarak irdelendiği bir çalışmada, bildirilmiş 64 olgu raporunun % 39'unu HBV, % 23'ünü CMV, % 9'unu VZV oluşturmuş ve HBV infeksiyonlu olguların % 52'sinin hepatik yetmezlikten kaybedildiği belirlenmiştir⁽¹⁾. Ayrıca yapılan başka bir çalışmada rituksimab alan özellikle 80 yaşın üzerindeki hastalarda ve kemik iliği tutulumu olanlarda fungal infeksiyon sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir⁽¹³⁾. Pek çok hastalığın tedavisinde monoterapi ya da kombine olarak ve sıklığı giderek artan şekilde kullanılan rituksimab ve diğer monoklonal antikörlerin oluşturabileceği immunsupresyonun göz önünde tutulması gerektiğinin vurgulanması amacı ile olgunun paylaşılması düşünülmüştür.

Ritüksimabın özellikle fludarabin ve siklofosfamid ile birlikte kullanıldığında belirgin lenfotoksisiteye yol açtığı bilinmektedir⁽⁸⁻²¹⁾. Ayrıca fludarabin ile kombinasyonda B lenfosit sayısının normal seviyeye çıkmasının aylar aldığı (~12-18 ay) ve tedavi süresi uzadıkça bu sürenin uzadığı da bildirilmektedir⁽⁸⁾. Ancak B hücre azalması ve hipogamaglobulinemi yanında, ritüksimabın kombinasyonda ve monoterapide kullanıldığı tedavi protokollerinde geçici nötropeniye yol açtığı da gösterilmiştir⁽⁵⁻¹⁴⁾. Kemoterapiye immunoterapinin (monoklonal antikörler) eklenmesinin kemoterapinin tek başına yaptığı hematotoksisiteyi arttırıp arttırmayacağı net değildir. Ancak bu kombinasyonların kullanımını durumunda nötropenin önlenmesi için büyüme faktörlerinin kullanımı yararlı olabilmektedir⁽¹⁶⁾. Ritüksimab, diğer kemoterapötiklerle kombine kullanıldığında intravenöz immunoglobulin, bazı seçilmiş hastalarda düşünülebilir⁽¹⁸⁾.

Hastada panoftalmite yol açan etkenin belirlenmemesinin en önemli nedeni derin doku

örnekleme yapılmamasıdır. Ampirik antibakteriyel tedavi ile hastanın kliniğinde göreceli olarak düzelme olmasına karşın, takibinde nozokomiyal üriner infeksiyon için aldığı flukonazol tedavisi ve yine derin doku kültürünün yapılmaması hastada fungal orbital infeksiyonun dışlanmasını güçleştirmektedir. Hastanın cerrahi kabul etmemesinin mortaliteye katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Ayrıca takibinde gelişen akut böbrek yetmezliği tabloyu daha komplice bir hale sokmuştur.

Erken randomize çalışmalar infeksiyon riskinde belirgin artış olmadığını gösterse de geç infeksiyonların gelişimi ile ilgili çalışmaların az sayıda oluşu ve çok sayıda olgu sunum ve serilerini de göz önüne alarak, rituksimab tedavisinin özellikle de kombine tedavide verildiği hastalarda, infeksiyon varlığı daha ciddi ve dikkatli şekilde izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S et al: Rituximab-related viral infections in lymphoma patients, *Leuk Lymphoma* 2007;48(7):1307-12.
2. Archimbaud C, Bailly JL, Chambon M, Tournilhac O, Travade Peique-Lafeuille HP: Molecular evidence of persistent echovirus 13 meningoencephalitis in a patient with relapsed lymphoma after an outbreak of meningitis in 2000, *J Clin Microbiol* 2003;41(10):4605-10.
3. Cabanillas F, Liboy I, Pavia O, Rivera E: High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication, *Ann Oncol* 2006;17(9):1424-7.
4. Cacoub P, Delluc A, Saadoun D, Landau DA, Senne D: Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):283-7.
5. Cattaneo C, Spedini P, Casari S et al: Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 treatments, *Leuk Lymphoma* 2006;47(6):1013-7.
6. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell

- lymphoma, *N Engl J Med* 2002;346(4):235-42.
7. Coiffier B, Salles G, Pfreundschuh M, Loeffler M: Immunochemotherapy is the standard of care in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma, *Blood* 2004;104(5):1584-5.
 8. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A et al: Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma, *J Clin Oncol* 2005;23(4):694-704.
 9. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al: Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte, *J Clin Oncol* 2005;23(18):4117-26.
 10. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al: Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma, *J Clin Oncol* 2006;24(19):3121-7.
 11. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al: Front-line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group, *Blood* 2005;106(12):3725-32.
 12. Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al: Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG), *J Clin Oncol* 2005;23(9):1984-92.
 13. Lin PC, Hsiao LT, Poh SB et al: Higher fungal infection rate in elderly patients (more than 80 years old) suffering from diffuse large B cell lymphoma and treated with rituximab plus CHOP, *Ann Hematol* 2007;86(2):95-100.
 14. McLaughlin P: Late-onset neutropenia following rituximab, *Leuk Lymphoma* 2006;47(6):965-6.
 15. McLaughlin P, Grillo-Lopez A, Link B et al: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a 4-dose treatment program, *J Clin Oncol* 1998;16(8):2825-33.
 16. Micallef NM, Kahl BS, Maurer MJ et al: A pilot study of epratuzumab and rituximab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated, diffuse large B-cell lymphoma, *Cancer* 2006;107(12):2826-32.
 17. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group, *Lancet Oncol* 2006;7(5):379-91.
 18. Quartier P, Tournilhac O, Archimbaud C et al: Enteroviral meningoencephalitis after anti-CD20 (rituximab) treatment, *Clin Infect Dis* 2003;36(3):479-9.
 19. Tam CS, Seymour JF, Brown M et al: Early and late infectious consequences of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with indolent lymphoid malignancies, *Haematologica* 2005;90(5):700-2.
 20. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A et al: Reactivation of hepatitis B virus with rituximab, *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(3):599-608.
 21. Zinzani P: A randomized trial of fludarabine and mitoxantrone plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first line treatment in patients with follicular lymphoma, *Blood* 2001;98:842a (Abstr 3500).