

Pneumocystis jirovecii-pneumonie bij patiënten behandeld voor een non-hodgkinlymfoom met R-CHOP14

Pneumocystis jirovecii-pneumonia in non-Hodgkin lymphoma patients treated with R-CHOP14

Auteurs D.J.P. Willemsen, E. Bons, A. Herbers, M.A. MacKenzie, D.J. van Spronsen en W.J.F.M. van der Velden

Trefwoorden lymfoom, non-hodgkinlymfoom, *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie, profylaxe, R-CHOP14

Keywords lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, prophylaxis, R-CHOP14

Samenvatting

In het afgelopen jaar presenteerden zich 3 patiënten met snel progressieve dyspneu, koorts en een droge hoest tijdens de behandeling van hun B-cel-non-hodgkinlymfoom (B-cel-NHL) met R-CHOP14. Bij hen werd de diagnose '*Pneumocystis jirovecii*-pneumonie' (PCP) gesteld. PCP wordt voornamelijk gezien bij patiënten met een ernstige specifiek cellulaire immunstoornis en werd tot voor kort niet beschreven bij R-CHOP-kuren waarbij het interval tussen de kuren 3 weken bedroeg (R-CHOP21). De verklaring voor het voorkomen van PCP bij R-CHOP14 is waarschijnlijk de verkorting van het dosisinterval naar 2 weken. Hierdoor ontstaat een intensievere blootstelling aan prednison en cyclofosfamide, waardoor een sterkere immunodeficiëntie geïnduceerd wordt. Vooralsnog blijft onduidelijk of en hoe rituximab bijdraagt aan het verhoogde risico voor PCP. Naar aanleiding van deze casussen wordt gesteld dat bij de behandeling van een B-cel-NHL met R-CHOP14, het gebruik van PCP-profylaxe geïndiceerd is.

(Tijdschr Infect 2010;5:152-6)

Summary

In the past year, 3 patients presented themselves with progressive dyspnea, fever and dry cough due to a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) during treatment with R-CHOP14 for their B-cell non-Hodgkin lymphoma. PCP infections usually occur in patients with severe dysfunction of the acquired immune system, and, until recently, no reports existed on the occurrence of PCP in patients treated with R-CHOP when administered once every 3 weeks (R-CHOP21). The increased incidence of PCP can be explained by the increased dose density of the corticosteroids and cyclophosphamide in R-CHOP14. The part rituximab may or may not play regarding the increased risk on PCP remains unclear. Nevertheless, the conclusion may be drawn that, in patients being treated with R-CHOP14 for their B-cell non-Hodgkin lymphoma PCP prophylaxis is clearly indicated.

Inleiding

Pneumocystis jirovecii, voorheen *Pneumocystis carinii*, is een schimmel die opportunistische longinfecties veroorzaakt. Deze infectie, geduid als *Pneumocystis*-

pneumonie (PCP), was aanvankelijk een zuigelin- genziekte, maar werd later ook gediagnosticeerd bij immunocompromitteerde volwassenen ten gevolge van een chronische prednison behandeling,



Figuur 1. X-thorax van patiënte A. Bilateraal, in de basale longvelden, zijn uitgebreide interstitiële infiltratieve afwijkingen zichtbaar.

immuunsuppressie na orgaantransplantaties en gevorderde hiv-infecties. Ook in de hemato-oncologische praktijk neemt de incidentie toe door het gebruik van intensievere behandelingen en immuunsuppressieve behandelstrategieën, waarbij te denken valt aan de introductie van monoklonale antilichamen, toenemend gebruik van cytostatica als fludarabine en de toename van het aantal stamceltransplantaties. Bij veel therapieschema's voor non-hodgkinlymfoom (NHL) is PCP-profylaxe geïndiceerd, zoals bij ProMACE-CytaBOM, alemtuzumab en fludarabinebevattende regimes, maar tot dusver was dit niet het geval bij de behandeling met R-CHOP.

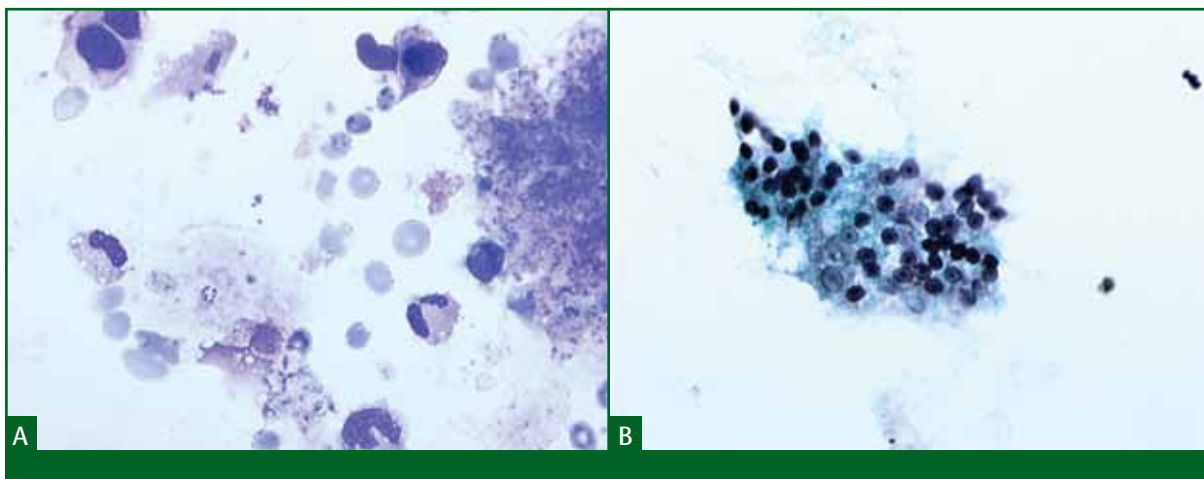
Belangrijk bij de risicoschatting op infecties met *Pneumocystis jirovecii* zijn de te verwachten duur, ernst en type van immuundeficiëntie van een bepaalde behandeling. In dit artikel lichten we dit toe aan de hand van 3 patiënten bij wie recentelijk de diagnose 'PCP' is gesteld tijdens behandeling van een B-cel-NHL.

Ziektegeschiedenis

Patiënte A, een 21-jarige vrouw, presenteerde zich met een grote mediastinale massa, die bleek te berusten op een diffuus grootcellig B-cel-NHL ('diffuse large B-cel lymphoma'; DLBCL-stadium IIB volgens Ann Arbor).¹ Er werd gestart met een combinatie chemotherapie volgens het R-CHOP14 schema

(rituximab 375 mg/m², cyclofosfamide 750 mg/m², adriamycine 50 mg/m², vincristine 1,4 mg/m² en prednison 5 dagen 100 mg, eenmaal per 2 weken). Twee weken na de vierde kuur ontwikkelde zij snel progressieve klachten van kortademigheid, een niet-productieve hoest en koorts. Zij had een ademhalingsfrequentie van 36 per minuut en bij auscultatie werd beiderzijds crepiteren gehoord. De arteriële zuurstofspanning was 6,9 kPa. De X-thorax liet bilateraal fijnvlekkige infiltraten zien (zie *Figuur 1*). Microscopische sneldiagnostiek met standaardkleuringen en immunofluorescentie op het bronchoalveolaire lavage (BAL)-materiaal toonde de aanwezigheid aan van pneumocysten, waarmee de diagnose 'PCP' kon worden gesteld (zie *Figuur 2A en 2B*). Serologisch onderzoek naar hiv was negatief, echter het aantal CD4⁺-lymfocyten was sterk verlaagd (CD4⁺ 0,16 x 10⁹/l (normaal mediaan 0,7; 95%CI 0,4-1,3). In verband met respiratoire insufficiëntie werd zij tijdelijk op de intensive care (IC) opgenomen voor niet-invasieve positiedrukbeademing. Na start van een hoge dosis cotrimoxazol (3dd 5/25 mg/kg intraveneus) in combinatie met corticosteroiden (prednisolon 3dd 25mg intraveneus) verbeterde haar conditie snel. Na 8 kuren R-CHOP14 is er sprake van een complete remissie van het NHL.

Patiënte B is een 51-jarige vrouw bij wie een composietlymfoom werd vastgesteld, bestaande uit een DLBCL stadium IVB en een nodulair lymfocytenrijk hodgkinlymfoom (NLPHL). Behandeling met R-CHOP14 werd gestart in combinatie met intrathecaal methotrexaat en cytarabine/prednison in verband met een centraal zenuwstelsel lokalisatie ('numb chin'). Twee weken na de derde kuur presenteerde zij zich op de polikliniek met snel progressieve klachten van dyspneu en koorts. Lichamelijk onderzoek toonde een ademhalingsfrequentie van 28 per minuut en over de rechterlong werden eindinspiratoir crepitaties gehoord. Serologisch onderzoek naar hiv was negatief, maar het aantal CD4⁺-lymfocyten was verlaagd (CD4⁺ 0,23 x 10⁹/l). Radiologische bevindingen waren unilateraal fijnvlekkige interstitiële afwijkingen, naast het bekende pleuravocht links op basis van lymfoomlokalisatie (zie *Figuur 3* op pagina 155). Microscopie van verkregen BAL-materiaal was negatief, maar gezien het sterk positieve signaal bij de polymerase kettingreactie (PCR) werd later de klinische (waarschijnlijkheids)-diagnose 'PCP' gesteld; met name omdat er ook geen andere verwekkers gevonden werden die het longbeeld konden verklaren. Na behandeling met cotrimoxazol en corticosteroiden herstelde zij snel. Na 8 chemokuren



Figuur 2. Microscopische sneldiagnostiek op het bronchoalveolaire lavage (BAL) materiaal van Patiënt A. Foto A: Giemsa kleuring toont *Pneumocysten* trofozoieten. Foto B: De Zilverkleuring laat de cysten zien.

was zij eveneens in een complete remissie. Patiënt C, een 63-jarige man bekend met een uitgebreide cardiale voorgeschiedenis, waaronder een episode met hartfalen, werd gediagnosticeerd met een stadium IIA DLBCL in de rechterhals en rechtertonsil. Na een cardiale analyse waarbij de ejection fractie 51% bleek te bedragen, werd behandeling gestart met R-CHOP14-kuren. De kuren verliepen aanvankelijk ongecompliceerd, maar 2 weken na de achtste en laatste kuur ontwikkelde hij snel progressieve kortademigheid en droge hoest. Op de X-thorax werden bilateraal infiltratieve afwijkingen gezien, verdacht voor een infectie, maar waarbij een component cardiaal longoedeem niet geheel uit te sluiten was. In verband met ernstige hypoxemie en dreigende respiratoire insufficiëntie werd hij opgenomen op de IC voor invasieve beademing. Immuno-fluorescentie op BAL-materiaal leverde de diagnose 'PCP' op. Ondanks behandeling met cotrimoxazol en corticosteroiden overleed hij binnen een aantal dagen aan respiratoire insufficiëntie.

Beschouwing

Toegenomen incidentie PCP bij R-CHOP14?

Het optreden van PCP tijdens de behandeling met R-CHOP14 was een onverwachte ontwikkeling. Deze observatie blijkt echter aan te sluiten bij een aantal recent verschenen publicaties die melding maken van PCP bij tweewekelijkse kuren met R-CHOP en varianten.²⁻⁵ Hierin worden 19 gevallen van PCP op in totaal 173 patiënten beschreven, wat overeenkomt met een incidentie van 11% (6-15%), waarbij PCP al kort na het starten van de kuren op-

trad (na kuur 3). Ondanks het feit dat publicatiebias kan leiden tot overschatting van de incidentie, lijken de meldingen en onze eigen waarneming vrij consistent. De incidentie in ons ziekenhuis schatten wij namelijk op 6%, gezien het feit dat 2 ziektegevallen optraden bij 31 met R-CHOP14 behandelde patiënten. De grote fase III-studies die geleid hebben tot de introductie van R-CHOP14 rapporteerden echter geen verschil in de totale incidentie van infecties in het algemeen, noch van PCP infecties in het bijzonder. Na navraag bij Pfreundschuh et al. blijft onduidelijk hoe vaak PCP-profylaxe was toegepast in deze multicenter studie.^{6,7} Zij rapporteerden echter wel een toegenomen incidentie in de Dose-dense R-CHOP14-studie waarin wekelijks rituximab werd gecombineerd met CHOP14.

De recente publicaties hebben tot dusver niet geleid tot een bredere bekendheid van dit probleem. Zo zijn er, zover wij weten, geen aanpassingen aangebracht in de geldende nationale en internationale richtlijnen. Gezien het feit dat PCP-profylaxe kosteneffectief is bij een incidentie van 3,5% of hoger lijkt PCP-profylaxe bij R-CHOP14 gerechtvaardigd.⁸ Overigens geldt dit dan alleen voor de R-CHOP14 en kan profylaxe achterwege blijven bij behandeling met R-CHOP21.

Verklaring voor PCP tijdens R-CHOP14

De verklaring voor het optreden van PCP bij R-CHOP14, maar niet bij R-CHOP21, moet gezocht worden in de mate van immuundeficiëntie die geïnduceerd wordt door het verkorte interval. Bij de 3 besproken patiënten waren er geen aanwijzingen voor bijdragende immuunstoornissen; zo waren zij allen



Figuur 3. X-thorax van patiënte B. Rechts, unilateraal, zijn fijnvlekkige interstitiële longafwijkingen zichtbaar. Linksonder is er sprake van hoogstand van het diafragma met eveneens pleuravocht, welke het restant is van een eerdere lokalisatie van het non-hodgkinlymfoom.

hiv-negatief. Het CD4⁺-getal in patiënte A en patiënte B was weliswaar laag, maar dit is niet ongebruikelijk bij patiënten met een NHL en lijkt niet per definitie te leiden tot een verhoogd risico op opportunistische infecties.⁹ Patiënte B had ook een hodgkinlymfoom, maar bij de NLPHL-variant waar sprake van was, is het optreden van cellulair immunestoornissen niet bekend, in tegenstelling tot de klassieke varianten.

Over het algemeen wordt PCP waargenomen bij patiënten met een ernstige stoornis in de specifieke cellulair afweer. Deze is dan meestal het gevolg van afname van het aantal T-lymfocyten en/of vermindering van de functie van T-lymfocyten, of een verstoord interactie tussen T-lymfocyten en antigeenpresenterende cellen, zoals macrofagen en dendritische cellen. Bij R-CHOP14 is de verkorting van het doseringsinterval en de daarmee verhoogde dosisintensiteit van de corticosteroiden en mogelijk cyclofosfamide de oorzaak van de immunodeficiëntie. Beide middelen zijn vrij aselektief in het induceren van immunestoornissen, maar geven vaak een ernstige stoornis in de functie van T-lymfocyten.

De mogelijke rol van rituximab bij het verhoogde risico op PCP is onduidelijk. Rituximab geeft een uitgesproken B-lymfocytendepletie en daarmee met name een stoornis in de humorale afweer. Recente studies laten echter zien dat de functie van de B-lym-

focyten verder reikt dan alleen antistofproductie. Zo zijn zij ook antigeenpresenterende cellen en spelen daardoor een rol in de activering van T-lymfocyten¹⁰, wat geleid heeft tot een toename van indicaties voor rituximab bij de behandeling van auto-immuunziekten. Of een toegenomen dosisintensiteit van rituximab het risico op PCP bij R-CHOP14 verhoogd heeft, blijft vooralsnog speculatief, alhoewel in de Dose-Dense R-CHOP14-studie ook een toename van PCP-infecties gerapporteerd is.

Duur PCP-profylaxe

Uit de literatuur blijkt dat PCP al vroeg in de behandeling met chemo-immunotherapie kan optreden, en derhalve moet PCP-profylaxe vanaf de start voorgeschreven worden. Helaas zijn er geen gegevens over de optimale duur van de PCP-profylaxe bij R-CHOP14. Bij fludarabine en alemtuzumab wordt een duur van 6-12 maanden aangehouden, maar bij deze therapieën wordt een langdurige T-celdepletie bewerkstelligd. Bij R-CHOP14 lijkt het effect op het immuunsysteem zeker korter te zijn en gerelateerd aan een dosiseffect van corticosteroiden en cyclofosfamide, een effect dat snel na stoppen van de behandeling verdwijnt. Daarom hebben wij in ons ziekenhuis ervoor gekozen om profylaxe te continueren tot 1 maand na de laatste kuur.

Conclusie

Ondanks de toegenomen kennis van de immunologische gevolgen van chemotherapeutica en immunomodulerende middelen blijft alertheid geboden. De specifieke medicamenteuze samenstelling van, maar ook het tijdsinterval tussen behandelingen, blijken van groot belang te zijn met betrekking tot de gevolgen voor het immuunsysteem. Gezien de zeer waarschijnlijk toegenomen incidentie van PCP bij de behandeling van een B-cel-NHL met R-CHOP14 lijkt het gebruik van PCP-profylaxe geïndiceerd te zijn. De aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van PCP in deze populatie zijn hierbij doorslaggevende argumenten, zoals geïllustreerd in deze casussen.

Dankbetuiging

Dhr. prof. dr. P.E. Verweij, afdeling Medische Microbiologie van het Universitair Medisch Centrum St Radboud, leverde commentaar op het artikel en stelde de figuren van de microscopische sneldiagnostiek ter beschikking.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. In de afgelopen jaren is een toegenomen incidentie van infecties met *Pneumocystis jirovecii* gerapporteerd bij patiënten die behandeld worden voor een B-cel-non-hodgkinlymfoom met R-CHOP14.
2. Bij de behandeling met R-CHOP14 is er dan ook een indicatie voor PCP-profylaxe.
3. Bij het ontbreken van duidelijke gegevens adviseren wij PCP-profylaxe te continueren tot minimaal 1 maand na de behandeling.

Referenties

1. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977;61:1023-7.
2. Venhuizen AC, Hustinx WN, van Houte AJ, Veth G, Van der Griend R. Three cases of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) during first-line treatment with rituximab in combination with CHOP-14 for aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2008;80:275-6.
3. Kolstad A, Holte H, Fossa A, Lauritzsen GF, Gaustad P, Torfoss D. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in B-cell lymphoma patients treated with the rituximab-CHOEP-14 regimen. *Haematologica* 2007;92:139-40.
4. Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, Gargantini L, Uziel L, Pinotti G et al. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Haematologica* 2006;91:496-502.
5. Kamel S, O'Connor S, Lee N, Filshie R, Nandurkar H, Tam CS. High incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients receiving biweekly rituximab and cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma* 2010;51:797-801.
6. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E et al. Six versus eight cycles of biweekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-16.
7. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-91.
8. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1052-9.
9. Talaulikar D, Choudhury A, Shadbolt B, Brown M. Lymphocytopenia as a prognostic marker for diffuse large B cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2008;49:959-64.
10. Liou SN, Sfikakis PP. Rituximab-induced B cell deple-

tion in autoimmune diseases: potential effects on T cells. *Clin Immunol* 2008;127:280-5.

Ontvangen 8 maart 2010; geaccepteerd 14 juli 2010

Correspondentieadres

Dhr. drs. D.J.P. Willemsen, arts-assistent interne geneeskunde

Mw. drs. E. Bons

Dhr. dr. M.A. MacKenzie, internist hematoloog

Dhr. drs. W.J.F.M. van der Velden, internist hematoloog

Universitair Medisch Centrum St Radboud

Afdeling Hematologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mailadres: w.vandervelden@hemat.umcn.nl

Mw. drs. A.H.E. Herbers, hemato-oncoloog

Jeroen Bosch Ziekenhuis

Afdeling Oncologie

Postbus 90153

5200 ME 's-Hertogenbosch

Dhr. dr. D.J. van Spronsen, internist hematoloog-oncoloog

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen

afdeling Interne geneeskunde

Postbus 9015

6500 GS Nijmegen

Correspondentie graag richten aan

dhr. drs. W.J.F.M. van der Velden

Belangenconflict: geen gemeld

Financiële ondersteuning: geen gemeld