

Opportunistische Infektionen nach Therapie mit monoklonalen Antikörpern

Oliver A. Cornely, Andrew J. Ullmann und Meinolf Karthaus

Hämatologie, Onkologie, Klinische Infektiologie, Klinikum der Universität Köln, Deutschland

Opportunistic infections after treatment with monoclonal antibodies

Summary. During recent years the therapeutic indications of monoclonal antibodies are on the increase. Most monoclonal antibodies are immunosuppressants. Thus, therapeutic successes are accompanied by an increase of serious infections. Closest cooperation between the haematologist/oncologist and the infectious diseases specialist is a prerequisite for the successful outcome of treatment of the individual patient.

Rituximab and alemtuzumab especially pave the way for a variety of opportunistic infections. Prophylactic drugs directed against bacterial infections and invasive fungal infections have not been proven to be useful. Although the efficacy of prophylactic cotrimoxazole against *Pneumocystis carinii* pneumonia has not been thoroughly examined in this setting, it is usually given at a dose of two double-strength tablets every other day. Whether reactivation of herpes simplex and varizella zoster can be influenced prophylactically has not been studied in randomised trials. In case of fever and detection of cytomegalovirus reactivation preemptive therapy should be given.

Key words: Opportunistic infection, monoclonal antibody, cytomegalovirus, pneumocystis carinii pneumonia, varizella zoster virus, prophylaxis.

Zusammenfassung. Seit einigen Jahren nehmen Anzahl und Indikationsgebiete therapeutisch eingesetzter monoklonaler Antikörper rasch zu. Die überwiegende Zahl entfaltet eine immunsuppressive Wirkung, so dass klinische Erfolge in zunehmendem Maße schwerwiegenden Infektionen gegenüber stehen. An diesem Schnittpunkt der Hämatologie/Onkologie und der Infektiologie ist die enge Zusammenarbeit zwischen beiden Disziplinen Voraussetzung für den erfolgreichen Verlauf einer antineoplastischen Therapie.

Insbesondere Rituximab und Alemtuzumab bereiten einem breiten Spektrum opportunistischer Infektionen den

Weg. Medikamentöse Prophylaxen gegen bakterielle Infektionen und gegen invasive Mykosen haben sich bislang nicht als effektiv erwiesen. Die Wirksamkeit einer Prophylaxe der *Pneumocystis carinii*-Pneumonie ist nicht eindeutig belegt. Letztere wird jedoch zumeist mit Cotrimoxazol 2x 960 mg jeden zweiten Tag durchgeführt. Ob Reaktivierungen von Herpes simplex und Varizella zoster prophylaktisch beeinflussbar sind, ist nicht randomisiert geprüft worden. Bei Fieber unbekannter Ursache und gleichzeitigem Nachweis einer CMV-Reaktivierung sollte eine präemptive Therapie erfolgen.

Schlüsselwörter: Opportunistische Infektionen, monoklonale Antikörper, Zytomegalievirus, *Pneumocystis carinii*-Pneumonie, Varizella zoster Virus, Prophylaxe.

Einleitung

In den vergangenen Jahren war auf dem Gebiet der therapeutisch eingesetzten monoklonalen Antikörper eine rasche Entwicklung zu beobachten. Sowohl die Anzahl verschiedener Antikörper als auch die der Indikationen nahm zu. Tabelle 1 gibt einen aktuellen Überblick. In kontrollierten klinischen Studien wurden prognostische Verbesserungen unterschiedlicher Patientengruppen nachgewiesen [1–3]. In der Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen und Autoimmunerkrankungen haben immunologische Therapieansätze heute einen festen Stellenwert. Weitere monoklonale Antikörper gegen immunkompetente Zellen befinden sich in der Entwicklung [4].

Die Entwicklung innovativer immunsuppressiver Therapien und die nachfolgende klinische Anwendung wird stets mit einer Evolution opportunistischer Infektionen beantwortet. Die klinischen Erfolge stehen damit einer zunehmenden Zahl an unerwünschten Wirkungen gegenüber. Überdies ist das Infektionsrisiko häufig bereits krankheitsinhärent und wird durch die zytostatische Behandlung zusätzlich erhöht. Infektionen stellen damit im Einzelfall durch eine Steigerung der Morbidität und der Mortalität das Potenzial neuer Therapien infrage.

Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang u.a. Tuberkulosereaktivierungen und invasive Mykosen nach rheumatologischen Therapien mit den anti-TNF-Antikörpern Infliximab und Adalimumab [5, 6]. Für Patienten, die nach allogener Stammzelltransplantation wegen einer schweren Graft-versus-host-Reaktion als zusätzliches Immunsuppressivum Infliximab erhielten, erhöhte sich das

Korrespondenz: Dr. med. Oliver A. Cornely, Hämatologie, Onkologie, Klinische Infektiologie, Klinikum der Universität Köln, 50924 Köln, Deutschland.
Fax: ++49/221/478–3611
E-Mail: oliver.cornely@uni-koeln.de

Tabelle 1. Monoklonale Antikörper mit erhöhtem Risiko für Infektionen

Freiname	Handelsname	a.k.a.	Target	Grunderkrankung	Risikofaktoren, Infektionen/Reaktivierungen	Literatur
Hämatologie						
Alemtuzumab	MabCampath	Campath-1H	CD52	CLL	Neutropenie < 500/μl (70 %, mediane Dauer: 28 Tage), Lymphopenie (CD 3, CD4, CD8), PCP, HSV/VZV/CMV, invasive Mykosen	[36, 44]
Rituximab	MabThera	IDEC	CD20	NHL	Lymphopenie (40 %), Neutropenie < 500/μl (6 %, mediane Dauer: 13 Tage), Leukopenie (4 %), PCP	[37, 45]
Ibritumomab Tiuxetan (⁹⁰ Y)	Zevalin	L01X	CD20	NHL	Koadministration von Rituximab; Neutropenie < 1000/μl (>57 %)	[44]
Gemtuzumab-Ozogamicin	Mylotarg	CMC-676	CD33	AML	Neutropenie < 500/μl (98 %, mediane Dauer: 40,5 Tage)	[44]
Tositumomab	Bexxar	Anti-B1	CD20	NHL	Hämatotoxizität	[44]
Onkologie						
Trastuzumab	Herceptin		HER2	Mamma, NSCLC	Neutropenie < 500/μl (43 %), Infektionen (bis 47 %)	[45]
Rheumatologie						
Infliximab	Remicade		TNFα	Morbus Crohn, Rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans	Tuberkulose, Herpesviren	[5]
Adalimumab	Humira	Trudexa	TNFα	Rheumatoide Arthritis		[6]

Nomenklatur: *-omab* Mausantikörper, *-umab* humanisiert, *-ximab* chimärer Antikörper (Human/Maus)

Risiko einer invasiven non-Candida-Mykose um ein Mehrfaches [7]. CMV-Reaktivierungen sind ebenfalls beschrieben worden [2]. Ebenso ist die Kombinationstherapie des Mammakarzinoms mit Trastuzumab von einer erhöhten Infektionsinzidenz begleitet [8].

Die publizierten Erfahrungen zeigen, dass v.a. am Schnittpunkt der Hämatologie/Onkologie mit der Infektiologie die enge Zusammenarbeit zwischen beiden Disziplinen Voraussetzung für den erfolgreichen Verlauf einer antineoplastischen Therapie ist. Entsprechend stehen im Mittelpunkt dieser Arbeit die monoklonalen Antikörper Rituximab und Alemtuzumab.

Prinzipiell sind die erwarteten opportunistischen Krankheitsbilder zwar aus der Therapie mit Purinanaloga bekannt [9], doch ändern sich unter Rituximab und vor allem Alemtuzumab die Inzidenzen. Opportunistische Infektionen, die bisher nahezu ausschließlich bei HIV-infizierten oder aber in der Transplantationsmedizin zu beobachten waren, finden sich nun auch in der Hämatologie und Onkologie. So ist beispielsweise der Nachweis von Zytomegalievirus (CMV)-Infektionen – methodisch einst im Rahmen der beginnenden HIV-Pandemie entwickelt – heute fest im diagnostischen Repertoire der hämatologischen/onkologischen Infektiologie verankert.

Diese Ähnlichkeit der klinischen Bilder ist durch die ausgeprägte Depletion CD4-positiver Lymphozyten durch Alemtuzumab bedingt [10]. Erst nach Monaten ist die zelluläre Immunrestitution abgeschlossen [11, 12]. Bei der Therapie mit Rituximab ist ebenfalls eine er-

höhte Infektionsanfälligkeit zu erwarten, aber diese resultiert in erster Linie aus der Kompromittierung der B-zellulären Immunantwort. Im Rahmen einer 2-jährigen Erhaltungstherapie mit Rituximab wurde eine schwere IgM-Defizienz beschrieben, die mit einem vermehrten Auftreten von Infektionen einher ging [13]. Klinische Auswirkungen eines indirekten Effekts von Rituximab auf die T-zelluläre Immunität werden diskutiert [14, 15].

Risikofaktoren für opportunistische Infektionen

Nach zytoreduktiven Therapien mit monoklonalen Antikörpern wurde ein breites Spektrum opportunistischer Infektionen beschrieben. Wie bei anderen zytostatischen Therapien haben Patienten mit intensiver Vorbehandlung ein höheres Risiko für schwerwiegende Infektionen [16, 17].

Gerade die Kombination aus Neutropenie und Lymphopenie [16, 17] – bereits vor der Einführung von Antikörper-Therapien als Risikofaktor für invasive Mykosen beschrieben – erweitert die Art und Ausprägung opportunistischer Infektionen [18]. Sowohl Rituximab als auch Alemtuzumab (Tabelle 2 a–c) werden daher in besonderem Maße von opportunistischen Infektionen begleitet.

Ein wesentlicher Risikofaktor für Infektionen ist die erfolglose antineoplastische Therapie. Patienten, die auf eine Therapie mit Alemtuzumab nicht ansprachen, hatten in klinischen Studien ein 2–3fach erhöhtes Risiko für schwerwiegende (Grad 3/4) Infektionen [10, 19, 20]. In einer weiteren Untersuchung wurde ein mangelndes An-

Tabelle 2a. Spektrum opportunistischer Infektionen nach Alemtuzumab-Therapie

Indikation	Österborg 1996 [16] n = 9	Österborg 1997 [17] n = 29	Faderl 2003 [32] n = 48	Ferrajoli 2003 [24] n = 78	Keating 2002 [19] n = 93	Lundin 2003 [21] n = 22	Nguyen 2002 [18] n = 34	O'Brien 2003 [40] n = 41	Rai 2002 [10] n = 24	Keating 2002 [46] n = 76
	CLL	CLL	CLL, PLL, low-grade NHL	CLL, PLL, low-grade NHL	CLL	Mycosis fun- goides, Sézary- Syndrom	CLL, PLL	CLL	CLL	T-PLL
Therapieschema (Zieldosis)	30 mg 3x/Woche (max. 18 Wo.)	30 mg 3x/Woche (max. 12 Wo.)	30 mg 2x/Woche (max. 8 Wo.)	30 mg 3x/Woche (max. 12 Wo.)	30 mg 3x/Woche (max. 12 Wo.)	30 mg 3x/Woche (max. 12 Wo.)	30 mg 3x/Woche	30 mg 3x/Woche (max. 4 Wo.)	30 mg 3x/Woche (max. 16 Wo.)	30 mg 3x/Woche (max. 12 Wo.)
Anzahl vorheriger Therapien	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0	9 (100 %)	—	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	4
1	—	8 (28 %)	NA	NA	NA	NA	14	10	NA	31
2	—	7	NA	NA	NA	NA	20	—	NA	22
3	—	8	NA	NA	NA	NA	NA	6	NA	19
≥4	—	6	NA	NA	NA	NA	7	8	NA	—
Median	0	2 (1-NA)	Median 4 (1-9)	Median 3 (0-9)	Median 3 (1-5)	NA	NA	Median 3 (1-8)	Median 3 (2-7)	2 (0-5)
Neutropenie < 500/μl (CTC Grad IV)	1 (11 %)	10 %	NA	NA	NA	4 (18 %)	12 (35 %)	12 (30 %)	14 (59 %)	10 (13 %)
Lymphopenie < 500/μl (CTC Grad III)	100 %	100 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PCP-Prophylaxe	NA	optional	Cotrim (Dosis NA)	Cotrim forte 2x960 mg/d, 3x/Woche	Cotrim forte 2x960 mg/d, 3x/Woche	Cotrim forte 2x960 mg/d, 3x/Woche	Cotrim forte 2x960 mg/d, 3x/Woche	NA	optional	Cotrim forte 2x960 mg/d, 3x/Woche
HSV-Prophylaxe	NA	optional	Valacyclovir (Dosis NA)	Valacyclovir 500 mg/d	Famciclovir 2x250 mg/d	Valacyclovir 2x500 mg/d	Famciclovir 2x250 mg/d	NA	optional	Famciclovir 2x250 mg/d
Infektionen	NA	NA	25 (52 %)	36 (46 %)	25 (27 %) (Grad 3+4)	11 (50 %)	NA	15 (37 %)	10 (42 %)	10 (13 %)
FUO	NA	NA	6 (13 %)	20 (24 %)	NA	3 (14 %)	NA	NA	NA	NA
Bakteriämie	0	3 (10 %)	NA	11 (14 %)	14 (15 %)	NA	4 (12 %)	1 (2 %)	NA	4 (5 %)
Mykobakteriose	0	NA	NA	3 (4 %)	NA	1 (5 %)	NA	NA	NA	NA
Listeriose	0	NA	NA	NA	1 (1 %)	NA	NA	1 (2 %)	NA	NA
Pneumonien (gesamt)	1 (11 %)	4 (14 %)	5 (10 %)	10 (13 %)	NA	NA	NA	1 (2 %)	8 (33 %)	6 (8 %)

NA nicht angegeben, * Patienten ohne Prophylaxe

Tabelle 2a. Fortsetzung

	Österborg 1996 [16] n = 9	Österborg 1997 [17] n = 29	Faderl 2003 [32] n = 48	Ferrajoli 2003 [24] n = 78	Keating 2002 [19] n = 93	Lundin 2003 [21] n = 22	Nguyen 2002 [18] n = 34	O'Brien 2003 [40] n = 41	Rai 2002 [10] n = 24	Keating 2002 [46] n = 76
PCP	0	2 (7%)	NA	1 (1%)*	1 (1%)*	NA	NA	NA	4 (17%)*	1 (1%)
Invasive pulmonale Aspergillose	0	NA	NA	1 (1%)	3 (3%)	1 (5%)	2 (6%)	NA	1 (4%)	NA
Kryptokokken- Pneumonie	0	NA	NA	NA	1 (1%)	NA	NA	NA	NA	NA
Mucormykose	0	NA	NA	1 (1%)	1 (1%)	NA	NA	NA	NA	NA
Disseminierte Candidose	0	NA	NA	NA	1 (1%)	NA	NA	NA	NA	NA
Mukokutane Candidose	NA	5 (17%)	NA	NA	9 (10%)	NA	NA	NA	NA	NA
CMV	1 (11%)	0	7 (15%)	NA	5 (5%)	4 (18%)	NA	9 (22%)	NA	3 (4%)
CMV-Virämie (AG oder PCR)	0	NA	13 (27%) AG	15 (19%) AG 14 (18%) pp65	7 (8%)	NA	5 (15%) PCR	7 (17%)	NA	NA
Herpes zoster	NA	0	NA	1 (1%)	4 (4%)	NA	NA	NA	1 (4%)	1 (1%)
HSV-Reaktivierung	0	11 (38%)	NA	2 (3%)	6 (7%)	1 (5%)	NA	NA	NA	NA
Influenza A	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	1 (2%)	NA	NA
Parainfluenza	NA	0	NA	1 (1%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
RSV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2 (3%)

NA nicht angegeben, * Patienten ohne Prophylaxe

Tabelle 2b. Spektrum opportunistischer Infektionen nach Rituximab-Therapie

	Byrd 2003 [23]		Coiffier 2002 [1]		Schulz [38]
	n = 104		n = 399		n = 31
Indikation	B-CLL		Diffus-großzelliges B-NHL		B-CLL
Therapieschema	Fludarabin-Rituximab – parallel	Fludarabin – Rituximab – sequentiell	CHOP-R	CHOP	Fludarabin-Rituximab
Anzahl vorheriger Therapien	0	0	0	0	Median 1 (0–2)
Neutropenie < 500/µl (CTC Grad IV)	43 %	28 %			42 % Grad 3–4
Lymphopenie < 500/µl (CTC Grad III)	NA	NA	NA	NA	NA
Cotrimoxazol-Prophylaxe	NA	NA	NA	NA	Cotrim forte 960 mg/d 3x/Wo. bis 12 Wo. nach Therapieende
Acyclovir-Prophylaxe	NA	NA	NA	NA	NA
Infektionen	8 (15 %)	14 (27 %)	12 (6 %)	20 (10 %)	16 (52 %)
Tod durch Infektion	NA	NA	20 (5 %)		NA
PCP (jiroveci)	1 (2 %)	1 (2 %)	NA	NA	0
FUO	NA	NA	NA	NA	4 (13 %)
Pneumonie (gesamt)	NA	NA	NA	NA	NA
Herpes simplex-Reaktivierung	3 (6 %)	7 (13 %)	NA	NA	NA
Herpes zoster	2 (4 %)	2 (4 %)	NA	NA	NA
Influenza A	1 (2 %)	1 (2 %)	NA	NA	NA
Echo-Virus	1 (2 %)	NA	NA	NA	NA
CMV	NA	1 (2 %)	NA	NA	NA

NA nicht angegeben

Tabelle 2c. Spektrum opportunistischer Infektionen nach Antikörper-Therapie – ausgewählte Fallberichte

	Abad 2003 [47]	AkdÄ 2003, Herbert 2003 [14, 28]	Ghobrial [48]	Sharma 2000 [27]
Antikörper	Alemtuzumab	Alemtuzumab	Alemtuzumab	Rituximab
Indikation	B-CLL	Mycosis fungoides	T-CLL	follikuläres NHL
Therapieschema	?mg, 3x/Wo. für 6 Wo.	?	?mg, 10 Monate	5x CHOP-R
Anzahl vorheriger Therapien	3	?	3	0
Neutropenie < 500/µl (CTC Grad IV)	NA	NA	NA	NA
Lymphopenie < 500/µl (CTC Grad III)	30/µl	310/µl	NA	NA
Infektion	Lymphknoten-tuberkulose durch Mykobakterium bovis	„Pure red cell aplasia“ durch Parvovirus B 19	EBV-positive Lymphoproliferation	„Pure red cell aplasia“ durch Parvovirus B 19
Nachweisverfahren	Kultur	IgM, PCR	In-situ Hybridisierung	PCR

NA nicht angegeben

sprechen auf die zytostatische Therapie als Risikofaktor für höhergradige Infektionen bestätigt [21]. Obwohl Infektionen zu den schwerwiegenden Komplikationen nach Alemtuzumab-Gabe zählen, werden sie nicht von allen Autoren berichtet [22].

Spektrum und Inzidenz opportunistischer Infektionen

Bakterien, Pilze, Protozoen

Bakterielle Infektionen und invasive Mykosen sind unter Rituximab- und unter Alemtuzumab-Therapie aufgetre-

ten. Es scheint eine vergleichsweise höhere Inzidenz vorzuliegen, die jedoch derzeit noch nicht beziffert werden kann.

Die Inzidenz der *Pneumocystis carinii*-Pneumonie liegt nach Rituximab bei 1–2 % [23]. PCP-Raten von 7–17 % sind für Alemtuzumab-Patienten berichtet worden [10, 17].

Viren

Die Reaktivierung von Herpes simplex- und Varizella zoster-Infektionen ist mit etwa 15 % unter Rituximab [23] und 5–10 % unter Alemtuzumab ebenfalls deutlich erhöht [19, 24].

Nach Therapie mit Rituximab und Alemtuzumab sind Einzelfälle der durch Parvovirus B19 hervorgerufenen „pure red cell aplasia“ aufgetreten [14, 25–27]. Die *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft* hat deshalb kürzlich zu erhöhter Aufmerksamkeit bei Alemtuzumab-Therapien aufgefordert [28]. Bei schweren chronischen Anämien sollte – nicht nur nach Antikörpergabe – eine Parvovirus B19-Infektion in Betracht gezogen werden [29].

Für die respiratorischen Viren, insbesondere Parainfluenzavirus und Respiratory syncytial-Virus werden ebenso wie für Adenovirusinfektionen eine erhöhte Inzidenz und schwerere Verläufe diskutiert [30, 31]. Allerdings liegen keine prospektiven vergleichenden Studien vor.

Ein wesentliches klinisches Problem sind die unter Alemtuzumab mit einer Frequenz von 8–27 % auftretenden CMV-Reaktivierungen [19, 32]. Wird Alemtuzumab (20 mg/m²/d, d-8 – d-4) bei der nicht myeloablativen Stammzelltransplantation zur Prophylaxe einer GVHD eingesetzt, sind CMV-Reaktivierungen bei 85 % der Patienten nachzuweisen [33].

Die beobachteten Inzidenzen sind dabei von der Intensität der diagnostischen Maßnahmen abhängig. So kann der in neutrophilen Granulozyten erfolgende pp65-Antigennachweis nicht positiv ausfallen, wenn gleichzeitig eine Neutropenie vorliegt. Nur wenige Untersuchungen haben systematisch die sensitivere DNA- oder RNA-Polymerasekettenreaktion eingesetzt [18].

Medikamentöse Prophylaxen

Bakterien und Pilze

Eine antibiotische und antimykotische Prophylaxe nach Therapie mit monoklonalen Antikörpern ist wegen der niedrigen Inzidenz derzeit schwer zu begründen. Zu einer Prophylaxe von mukokutanen *Candida*-Infektionen besteht bei Patienten unter Antikörper-Therapie ebenfalls keine Indikation. Zwar wurde eine Besiedlung zweier anatomisch unabhängiger Regionen mit derselben *Candida*-Spezies als Risikofaktor für eine invasive Candidose beschrieben [34], eine Senkung der Inzidenz durch eine Prophylaxe konnte aber bisher trotz zahlreicher klinischer Studien nicht gezeigt werden [35].

Protozoen

Angesichts der wiederholt aufgetretenen *Pneumocystis carinii*-Pneumonien empfehlen sowohl die *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*

(EMA) [36] als auch Autoren klinischer Studien [10] eine Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol für Patienten, die eine Therapie mit Alemtuzumab erhalten. Bei konsequenter Adhärenz trat in mehreren Studien unter Prophylaxe mit Cotrimoxazol 2x 960 mg/d 3x/Woche keine PCP auf [18, 19, 21, 24, 32].

In der Therapie mit Rituximab fordert die EMA in Übereinstimmung mit den Autoren größerer Studien keine PCP-Prophylaxe [23, 37]. Die dennoch weit verbreitete Prophylaxe mit Cotrimoxazol dürfte aber die geringere PCP-Häufigkeit unter Rituximab bis auf sehr seltene Durchbruchinfektionen zusätzlich reduzieren [38].

Die Durchführung einer PCP-Prophylaxe wird aufgrund der geringen Inzidenz eine individuelle Entscheidung bleiben. Einzelne Patienten werden keine PCP-Prophylaxe benötigen; Hochrisiko-Patienten sollten aber in jedem Fall prophylaktisch behandelt werden. Patienten, die bereits eine PCP hatten, sollten stets eine Cotrimoxazol-Sekundärprophylaxe erhalten. Im Falle einer Unverträglichkeit können wie bei HIV-Patienten monatliche Pentamidin-Inhalationen durchgeführt werden. Da im Einzelfall nicht immer zuverlässig entschieden werden kann, wie groß das PCP-Risiko ist, sollte aufgrund des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses die Indikation großzügig gestellt werden. Insbesondere Patienten unter fortgesetzter Steroidtherapie werden von einer Prophylaxe profitieren. Möglicherweise ist eine Dosierung von 1x 960 mg jeden 2. Tag ausreichend, die einzige randomisierte Studie zu dieser Fragestellung ist jedoch mit 2x 960 mg/d jeden 2. Tag bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie durchgeführt worden [39].

Viren

Eine Prophylaxe gegen Reaktivierungen von Herpes simplex- und Varizella zoster-Infektionen ist mit Acyclovir, Famciclovir und Valacyclovir unkompliziert durchführbar. Ob eine antivirale Prophylaxe die Häufigkeit von HSV- und VZV-Reaktivierungen senken kann, ist nicht prospektiv vergleichend untersucht worden. Die bisher publizierten Ergebnisse sind widersprüchlich [19, 40]. Dennoch wird in der überwiegenden Zahl der klinischen Studienprotokolle eine Prophylaxe mit Valacyclovir 1–2x 500 mg/d oder Famciclovir 2x 250 mg/d angewendet [18, 19, 21, 24, 32]. In erster Linie ist die Sekundärprophylaxe höhergradig gefährdeter Patienten indiziert. Bis in klinischen Studien nachgewiesen wurde, ob eine HSV/VZV-Prophylaxe wirksam ist, sollte der engmaschigen klinischen Überwachung der Vorzug gegeben werden.

Fällt die Entscheidung für die Durchführung einer Prophylaxe mit den genannten Substanzen, dann muss beachtet werden, dass diese allenfalls eingeschränkt CMV-wirksam sind.

CMV-Prophylaxe oder präemptive Therapie?

Unter Therapie mit Rituximab ist eine CMV-Reaktivierung selten, eine Prophylaxe – beispielsweise mit Valganciclovir – ist aufwändig und kostenintensiv. Nach Alemtuzumab-Therapie ist die Inzidenz von Reaktivierungen höher, dennoch ist auch in dieser Patientengruppe von einer Primärprophylaxe gegen CMV abzuraten. Einerseits

Tabelle 3. Medikamentöses Vorgehen bei opportunistischen Infektionen nach monoklonaler Antikörpertherapie

Erreger/Erkrankung		Prophylaxe	Therapie
Pneumocystis carinii-Pneumonie		Cotrimoxazol 2 x 960 mg/3 x Wo. p.o.	Cotrimoxazol 3 x 2,4 g/Tag i.v.
Zytomegalievirus		fragliche Wirksamkeit einer Primärprophylaxe	Ganciclovir 2 x 5 mg/kgKG/Tag i.v.
invasive Aspergillose*	bewiesen oder wahrscheinlich möglich		Voriconazol 2 x 4 mg/kgKG/Tag i.v.**
invasive Candidose			Amphotericin B Desoxycholat 1 x 1 mg/kgKG/Tag i.v.
Herpes simplex-Virus			Acyclovir 5 x 800 mg/Tag i.v.
Varizella zoster-Virus			
* EORTC/MSG-Kriterien [49]			
** Aufsättigung am ersten Tag mit 2 x 6 mg/kg, nach 1 Woche Oralisierung erwägen			

sind CMV-wirksame Virustatika hämatotoxisch, so dass sie zurückhaltend eingesetzt werden sollten. Andererseits ist unklar, welche Patienten von einer Prophylaxe profitieren.

Die Autoren der ersten Rituximab-Alemtuzumab-Kombinationstherapiestudie sehen als Hinweis auf eine CMV-Infektion die Verknüpfung von antibiotikarefraktärem Fieber mit negativen Blutkulturen und gleichzeitigem Ausschluss einer bakteriellen Pneumonie [32]. Ein entsprechendes Ergebnis zeigt eine Untersuchung an 34 Patienten mit CLL oder Prolymphozyten-Leukämie [18].

Als Konsequenz dieser Ergebnisse wäre – in Anlehnung an das Vorgehen in der allogenen Stammzelltransplantation – eine präemptive Therapie anstelle einer Prophylaxe durchzuführen [41]. In der beschriebenen klinischen Situation könnte CMV im Blut mittels PCR oder bei nicht-neutropenischen Patienten mittels pp65-Antigennachweis gesucht werden. Alternativ wäre eine routinemäßige wöchentliche Testung ab Therapiebeginn möglich, wie sie von einer klinischen Studiengruppe vorgeschlagen wird [32]. Eine Unterscheidung der asymptomatischen Reaktivierung als laborchemisches Phänomen und der CMV-Erkrankung ist ohne Nachweis einer Organerkrankung nicht sicher gewährleistet. Risikofaktoren, die eine Präzisierung des relevanten Kollektivs zulassen, konnten bisher nicht eindeutig identifiziert werden. Die Anzahl der vorherigen Therapien, eine Rituximab-Vorbehandlung und erniedrigte absolute Neutrophilen- und Lymphozytenzahlen wurden als Risikofaktoren vermutet, hatten aber in der einzigen vorliegenden Untersuchung keinen positiven prädiktiven Wert für eine CMV-Reaktivierung nach Alemtuzumab-Therapie [18].

Vor Durchführung einer gegen CMV gerichteten Prophylaxe oder Therapie sollte bedacht werden, dass CMV-IgG negative Patienten in der Regel nicht gefährdet sind. Denn der überwiegenden Zahl der beschriebenen CMV-Nachweise liegen schließlich keine Neuinfektionen, sondern Reaktivierungen zugrunde.

Generell sollten Prophylaxe und Therapie (Tabelle 3) opportunistischer Infektionen entsprechend den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der Deut-

schen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie erfolgen [35, 42, 43].

Fazit

Unter Rituximab, vor allem aber unter Alemtuzumab kann ein breites Spektrum opportunistischer Infektionen auftreten. Ein Nutzen einer antibakteriellen und einer antimykotischen Prophylaxe ist nicht zu erwarten. Eine Prophylaxe der Pneumocystis carinii-Pneumonie ist mit Cotrimoxazol 2x 960 mg jeden 2. Tag zuverlässig und unkompliziert durchführbar. Ob HSV und VZV mittels Prophylaxe beeinflussbar sind, ist unklar. Bei Fieber unbekannter Ursache und gleichzeitigem Nachweis einer CMV-Reaktivierung sollte eine präemptive Therapie erfolgen.

Literatur

1. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346(4): 235–242
2. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al (2004) Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 350(9): 876–885
3. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al (2000) Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med* 343(22): 1594–1602
4. DiJoseph JF, Armellino DC, Boghaert ER, Khandke K, Dougher MM, Sridharan L, et al (2004) Antibody-targeted chemotherapy with CMC-544: a CD22-targeted immunoconjugate of calicheamicin for the treatment of B-lymphoid malignancies. *Blood* 103(5): 1807–1814
5. EMEA (1999) Infliximab. Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels. EMEA, London
6. EMEA (2003) Adalimumab. Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels. EMEA, London
7. Marty FM, Lee SJ, Fahey MM, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH, et al (2003) Infliximab use in patients with

- severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. *Blood* 102(8): 2768–2776
8. EMEA (2002) Trastuzumab. Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels. EMEA, London
 9. Schmitt B, Wendtner CM, Bergmann M, Busch R, Franke A, Pasold R, et al (2002) Fludarabine combination therapy for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma* 3(1): 26–35
 10. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, Cooper MR, Mitchell BS, Stadtmauer EA, et al (2002) Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol* 20(18): 3891–3897
 11. Morris EC, Rebello P, Thomson KJ, Peggs KS, Kyriakou C, Goldstone AH, et al (2003) Pharmacokinetics of alemtuzumab used for in vivo and in vitro T-cell depletion in allogeneic transplantations: relevance for early adoptive immunotherapy and infectious complications. *Blood* 102(1): 404–406
 12. Lundin J, Porwit-MacDonald A, Rossmann ED, Karlsson C, Edman P, Rezvany MR, et al (2004) Cellular immune reconstitution after subcutaneous alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody, CAMPATH-1H) treatment as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia* 18(3): 484–490
 13. Lim SH, Zhang Y, Wang Z, Varadarajan R, Periman P, Esler WV (2004) Rituximab administration following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma is associated with severe IgM deficiency. *Blood* 103(5): 1971–1972
 14. Herbert KE, Prince HM, Westerman DA (2003) Pure red-cell aplasia due to parvovirus B19 infection in a patient treated with alemtuzumab. *Blood* 101(4): 1654
 15. Saville MW, Benyunes MC, Multani PS (2003) No clinical evidence for CD4+ cell depletion caused by rituximab. *Blood* 102(1): 408; author reply 408–409
 16. Österborg A, Fassas AS, Anagnostopoulos A, Dyer MJ, Catovsky D, Mellstedt H (1996) Humanized CD52 monoclonal antibody Campath-1H as first-line treatment in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 93(1): 151–153
 17. Österborg A, Dyer MJ, Bunjes D, Pangalis GA, Bastion Y, Catovsky D, et al (1997) Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 15(4): 1567–1574
 18. Nguyen DD, Cao TM, Dugan K, Starcher SA, Fechter RL, Coutre SE (2002) Cytomegalovirus viremia during Campath-1H therapy for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma* 3(2): 105–110
 19. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al (2002) Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 99(10): 3554–3561
 20. NCI (2003) Common terminology criteria for adverse events v3.0: NIH, DHHS
 21. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Stahl E, Freden S, Juliusson G, et al (2003) Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 101(11): 4267–4272
 22. Rawstron AC, Kennedy B, Moreton P, Dickinson AJ, Cullen MJ, Richards SJ, et al (2004) Early prediction of outcome and response to alemtuzumab therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 103(6): 2027–2031
 23. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E, et al (2003) Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 101(1): 6–14
 24. Ferrajoli A, O'Brien SM, Cortes JE, Giles FJ, Thomas DA, Faderl S, et al (2003) Phase II study of alemtuzumab in chronic lymphoproliferative disorders. *Cancer* 98(4): 773–778
 25. Crowley B, Woodcock B (2002) Red cell aplasia due to parvovirus b19 in a patient treated with alemtuzumab. *Br J Haematol* 119(1): 279–280
 26. Song KW, Mollee P, Patterson B, Brien W, Crump M (2002) Pure red cell aplasia due to parvovirus following treatment with CHOP and rituximab for B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 119(1): 125–127
 27. Sharma VR, Fleming DR, Slone SP (2000) Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. *Blood* 96(3): 1184–1186
 28. AkdÄ (2003) Durch Parvovirus B19 ausgelöste schwere Anämie ("pure red cell aplasia") nach Behandlung mit Alemtuzumab. *Deutsches Ärzteblatt* 100(49): A 3265
 29. Kurtzman GJ, Cohen B, Meyers P, Amunullah A, Young NS (1988) Persistent B19 parvovirus infection as a cause of severe chronic anaemia in children with acute lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2(8621): 1159–1162
 30. Chakrabarti S, Avivi I, Mackinnon S, Ward K, Kottaridis PD, Osman H, et al (2002) Respiratory virus infections in transplant recipients after reduced-intensity conditioning with Campath-1H: high incidence but low mortality. *Br J Haematol* 119(4): 1125–1132
 31. Avivi I, Chakrabarti S, Milligan DW, Waldmann H, Hale G, Osman H, et al (2004) Incidence and outcome of adenovirus disease in transplant recipients after reduced-intensity conditioning with alemtuzumab. *Biol Blood Marrow Transplant* 10(3): 186–194
 32. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, Garcia-Manero G, Kantarjian HM, Giles FJ, et al (2003) Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. *Blood* 101(9): 3413–3415
 33. Perez-Simon JA, Kottaridis PD, Martino R, Craddock C, Caballero D, Chopra R, et al (2002) Nonmyeloablative transplantation with or without alemtuzumab: comparison between 2 prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 100(9): 3121–3127
 34. Martino P, Girmenia C, Micozzi A, De Bernardis F, Boccanera M, Cassone A, et al (1994) Prospective study of Candida colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13(10): 797–804
 35. Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, Glasmacher A, Kahl C, Karthaus M, et al (2003) Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82 [Suppl 2]: 186–200

36. EMEA (2001) Alemtuzumab. Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels. EMEA, London
37. EMEA (1998) Rituximab. Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels. EMEA, London
38. Schulz H, Klein SK, Rehwald U, Reiser M, Hinke A, Knauf WU, et al (2002) Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 100(9): 3115–3120
39. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L (1987) Successful intermittent chemoprophylaxis for pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med* 316(26): 1627–1632
40. O'Brien SM, Kantarjian HM, Thomas DA, Cortes J, Giles FJ, Wierda WG, et al (2003) Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 98(12): 2657–2663
41. Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, Milligan DW, Kotlaridis PD, Verfuether S, et al (2002) Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. *Blood* 99(3): 1071–1078
42. Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Karthaus M, Einsele H, Guth S, et al (2003) Treatment of fungal infections in hematology and oncology – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82 [Suppl 2]: 133–140
43. Einsele H, Bertz H, Beyer J, Kiehl MG, Runde V, Kolb HJ, et al (2003) Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German society of hematology and oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82 [Suppl 2]: 175–185
44. Cersosimo RJ (2003) Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, Part 2. *Am J Health Syst Pharm* 60(16): 1631–1641
45. Cersosimo RJ (2003) Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, Part 1. *Am J Health Syst Pharm* 60(15): 1531–1548
46. Keating MJ, Cazin B, Coutre S, Bihiray R, Kovacovics T, Langer W, et al (2002) Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol* 20(1): 205–213
47. Abad S, Gyan E, Moachon L, Bouscary D, Sicard D, Dreyfus F, et al (2003) Tuberculosis due to mycobacterium bovis after alemtuzumab administration. *Clin Infect Dis* 37(2): e27–28
48. Ghobrial IM, Otteman LA, White WL (2003) An EBV-positive lymphoproliferative disorder after therapy with alemtuzumab. *N Engl J Med* 349(26):2570–2572; discussion 2570–2572
49. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al (2002) Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 34(1): 7–14