



# Late-onset neutropenie na behandeling met rituximab in pemphigus vulgaris

Isabella Atzeni<sup>1</sup>, Joost Meijer<sup>2</sup>, Barbara Horváth<sup>2</sup>

**Rituximab, een monoklonaal anti-CD20-antilichaam, wordt beschouwd als de eerstekeusbehandeling voor pemphigus vulgaris vanwege de hoge effectiviteit en het gunstige effect op langdurige ziektecontrole. [1] Hoewel rituximab over het algemeen goed wordt verdragen, kunnen zeldzame maar potentieel ernstige bijwerkingen optreden. Een daarvan is late-onset neutropenie (LON), een afname van het aantal neutrofiele granulocyten die weken tot maanden na toediening van rituximab kan ontstaan.**

Wij beschrijven een patiënte van 38 jaar, met een niet bijdragende voorgeschiedenis, bij wie de diagnose pemphigus vulgaris werd gesteld en behandeling met rituximab werd opgestart. Het behandelingschema betreft een gift rituximab bij start, na 2 weken, na 6 maanden, en na 12 maanden. Aanvullende controle vond plaats na 3 en 9 maanden, en vooraf aan de behandeling bij 6 en 12 maanden. Ten tijde van de eerste twee giften rituximab en de routinecontrole na 3 maanden waren de leukocyten- en neutrofielenaantallen normaal. Bij de derde gift rituximab, 6 maanden na start, werd een daling van de leukocyten ( $3,6 \times 10^9/L$ ) en neutrofielen ( $1,35 \times 10^9/L$ ) vooraf aan de nieuwe gift vastgesteld. Deze casus illustreert een LON ten tijde van rituximab bij de behandeling van pemphigus vulgaris en onderstreept het belang van alertheid op deze zeldzame complicatie. In dit artikel bespreken wij de kenmerken van LON, de mogelijke pathogenese en implicaties voor de klinische praktijk.

LON wordt gedefinieerd als een absoluut aantal neutrofielen  $< 1,5 \times 10^9/L$  dat ten minste 3 tot 4 weken na toediening van rituximab ontstaat. [2,3] Een mediane tijd tot optreden van LON na behandeling met rituximab van ongeveer 1 tot 6 maanden wordt in de literatuur beschreven. [2,4–6] Bij patiënten met hematologische maligniteiten varieert de gerapporteerde prevalentie van LON tussen 3–27 procent, en 3–23 procent bij patiënten met reumatische aandoeningen die behandeld worden met rituximab. [2,3] Omdat neutropenie ook andere oorzaken kan hebben (zoals comedatie en infectie) kan het lastig zijn een definitief oordeel te vellen. De exacte pathogenese van LON is nog niet volledig opgehelderd. Een rijpingsstoornis van de granulopoëse in het beenmerg wordt gesuggereerd, waarbij de ontwikkeling van granulocyten stagneert in het promyelocyten- en myelocytenstadium. [2,3] Verandering in de stromal-derived factor-1 signalering die de afgifte van neutrofielen vanuit het beenmerg beïnvloedt, de vorming van autoantistoffen, een toename van

T-LGL-populaties en genetische predispositie, zoals polymorfismen van het FCGR3-gen, zijn ook gesuggereerd.

Het merendeel van de patiënten met LON blijft asymptomatisch. Bij 15–20 procent van de patiënten treden klinische symptomen op, waaronder koorts en infecties. Over het algemeen verlopen deze infecties mild en reageren zij goed op behandeling. Ernstige infecties en sepsis kunnen echter voorkomen, waardoor tijdige herkenning en adequate monitoring van belang zijn. [3,4,7] Het risico op infectie lijkt afhankelijk te zijn van de diepte en duur van de neutropenie ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ). [4]

In een retrospectieve single-centerstudie van Zonozi et al. [8], waarin 738 patiënten met auto-immuunziekten die behandeld worden met rituximab zijn geïncubeerd, verliep 59,4 procent van de LON-episoden asymptomatisch. Koorts en sepsis traden op bij respectievelijk 31,3 procent en 8,5 procent van de episoden.

Ondanks uitgebreid onderzoek zijn er tot op heden geen duidelijke risicofactoren voor het ontstaan van LON. Een voorgeschiedenis van behandeling met chemotherapie, autologe stamceltransplantatie, gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressieve medicatie en bepaalde genetische polymorfismen zijn mogelijk geassocieerd met een verhoogd risico op LON. [3,8]

De behandeling van LON bestaat voornamelijk uit ondersteunende maatregelen en de toediening van granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), zoals pegfilgrastim. Pegfilgrastim wordt subcutaan toegediend en reguleert de productie en afgifte van neutrofiele granulocyten door het beenmerg. Binnen 24 uur treedt er een stijging van het aantal neutrofielen in het perifere bloed op. Behandeling met G-CSF verkort de duur van de neutropenie en vermindert daarmee het risico op infectieuze complicaties.

De indicatie voor behandeling met G-CSF is niet eenduidig

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

vastgesteld. Onzes inziens is dit een afweging die moet worden gemaakt aan de hand van verschillende factoren, waarbij de ernst ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) van de neutropenie, de aan- of afwezigheid van koorts, de aanwezigheid van infectieuze complicaties en/of bijkomende patiëntgebonden risicofactoren moeten worden meegewogen.

In de eerder beschreven casus werd geen pegfilgrastim toegediend, en werd de rituximab gift bij 6 maanden in overleg met de hematoloog gegeven. Twee weken nadien werd een herstel van de leukocyten- en neutrofielenaantallen gezien.

Beschikbare gegevens suggereren dat hernieuwde behandeling met rituximab na een episode van LON bij de meeste patiënten veilig kan worden overwogen. [4,8] In de studie van Zonozi et al. [8] werd bij 87 procent van de patiënten de behandeling met rituximab opnieuw gestart; van deze groep ontwikkelde 21 procent opnieuw LON. In een observationele registerstudie van Salmon et al. [4] trad bij 16 procent van de patiënten die opnieuw rituximab kregen toegediend een recidief van ongecompliceerde neutropenie op.

Kortom, LON is een relatief zeldzame complicatie van rituximab-behandeling. In de meeste gevallen is het beloop gunstig, met spontaan herstel of een goede respons op behandeling met G-CSF. Gezien het risico op infectieuze complicaties blijft echter zorgvuldige monitoring van het bloedbeeld en alertheid op infectiesymptomen essentieel.

#### TREFWOORDEN

Late-onset neutropenie - rituximab - pemphigus vulgaris

#### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

#### LITERATUUR

1. Joly P, Horvath B, Patsatsi, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated SzK guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Sep 1;34(9):1900–13. doi:10.1111/jdv.16752 PubMed PMID: 32830877.
2. Tesfa D, Ajeganova S, Häggglund H, Sander B, Fadeel B, Hafström I, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: Association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2209–14. doi:10.1002/art.30427 PubMed PMID: 21560117.
3. Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: Case series and comprehensive review of the literature. *Medicine*. 2010;89(5):308–18. doi:10.1097/MD.0b013e3181f2caef PubMed PMID: 20827108.
4. Salmon JH, Cacoub P, Combe B, Sibilia J, Pallot-Prades B, Fain O, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: Data from the AutoImmunity and Rituximab registry. *RMD Open*. 2015;1(1):3–7. doi:10.1136/rmdopen-2014-000034.
5. Athni TS, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2023;130(6):699–712. doi:10.1016/j.anai.2023.01.018 PubMed PMID: 36706910.
6. Dunleavy K, Tay K, Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. *Semin Hematol*. 2010;47(2):180–6. doi:10.1053/j.seminhematol.2010.01.009 PubMed PMID: 20350665.
7. Rios-Fernández R, Gutierrez-Salmerón MT, Callejas-Rubio JL, Fernández-Pugnaire M, Ortego-Centeno N. Late-onset neutropenia following rituximab treatment in patients with autoimmune diseases. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(6):1271–3. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08189.x PubMed PMID: 17916218.
8. Zonozi R, Wallace ZS, Laliberte K, Huizenga NR, Rosenthal JM, Rhee EP, et al. Incidence, clinical features, and outcomes of late-onset neutropenia from rituximab for autoimmune disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2021 Feb;73(2):347–54. doi:10.1002/art.41501.

#### CORRESPONDENTIEADRES

Isabella Atzeni

E-mail: i.m.atzeni@umcg.nl