

Immunológiai változások diffúz nagy B-sejtes lymphomában Rituximab-CHOP kezelést követően:
a saját adatok elemzése és irodalmi áttekintés

Dr. Simon Zsófia, Dr. Illés Árpád, Dr. Miltényi Zsófia, Dr. Magyar Ferenc, Dr. Váróczy László,
Péter Nikolett (oh.), Dr. Gergely Lajos

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Hematológia
Tanszék, Debrecen

Vezető: Dr. Illés Árpád, PhD, Dsci

Rövid cím: Immunológiai változások Rituximab-CHOP kezelésre DLBCL-ben

Összefoglalás:

Bevezetés: A rituximab kezelés hatására elhúzódó B-sejt depléció alakulhat ki, mely fokozott fertőzési kockázattal járhat.

Cékitűzés: A fehérvérsejt szám, a CD19⁺ B- és a CD4⁺ T-lymphocyták számának, valamint az immunglobulin G, A, M szintek változásának vizsgálata rituximab tartalmú kemoterápia hatására betegeinknél, valamint a fertőzések szövődései felmérése és a vonatkozó irodalom áttekintése.

Betegek és módszerek: 35 diffúz nagy B-sejtes lymphomás beteget vizsgáltak rituximab-cyclophosphamid-vincristin-doxorubicin-prednisolon (R-CHOP) terápia mellett. A perifériás vérben a B- és T-sejt populációkat áramlási-citometriával, az immunglobulin szinteket szérumban nephelometriával mérték.

Eredmények: A kezelés hatására a CD19⁺ B-lymphocyták nem voltak kimutathatók a perifériás vérből, számuk a kezelést követő 12. hónaptól növekedett. Infekció a vizsgált betegcsoportban nem fordult elő.

Megbeszélés: A rituximab hatására kialakuló B-sejt depléció ebben a betegcsoportban is igazolható volt, súlyos vagy nem várt fertőzést nem tapasztaltak. Fokozott fertőzési kockázattal elsősorban (hosszabb) fenntartó rituximab kezelés mellett kell inkább számolni.

Kulcsszavak: rituximab, diffúz nagy B-sejtes lymphoma, immunológiai változások, fertőzések szövődései

Immunological changes in diffuse large B-cell lymphoma after Rituximab-CHOP treatment: our data and review of the literature

Summary:

Introduction: Rituximab treatment may induce a long term B-cell depletion, which can be accompanied with an increased infection risk.

Aims: To examine the change of the white blood cell, CD19⁺ B-cell and CD4⁺ T-cell counts and the level of immunoglobulin G, A, M after rituximab containing chemotherapy and to explore the infectious complications in our patients and review of the literature.

Patients and methods: 35 diffuse large B-cell lymphoma patients were examined, who were treated with rituximab-cyclophosphamide-vincristine-doxorubicine-prednosolone (R-CHOP). The B- and T-cell populations were analyzed with flow-cytometry while the immunoglobulin levels were measured by nephelometry.

Results: CD19⁺ B-lymphocytes were undetectable after the treatment and their count only increased from the post-therapeutic 12th month. Infection did not occurred in this group of patient.

Discussion: Rituximab induced B-cell depletion was appreciable also in this group of patient, while serious or unexpected infection did not occurred. Increased infectious risk primarily can be observed after long-term, maintenance rituximab treatment.

Key-words: rituximab, diffuse large B-cell lymphoma, immunological changing, infectious complications

Rövidítések jegyzéke:

AIDS:	acquired immunodeficiency syndrome
ANC:	abszolút neutrophil szám
CHOP:	cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon
CLL:	krónikus lymphoid leukémia
CVID:	common variábilis immundeficiencia
DEOEC:	Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum
DLBCL:	diffúz nagy B-sejtes lymphoma
FC:	fludarabin, cyclophosphamid
FDA:	Food and Drug Administration
G-CSF:	granulocita kolónia stimuláló faktor
GVHD:	graft versus host betegség
HBcAg:	hepatitis B core antigén
HBsAb:	HBsAg elleni antitest
HBsAg:	hepatitis B surface antigén
HBV:	hepatitis B vírus
HCV:	hepatitis C vírus
HIV:	humán immundeficiencia vírus
JC:	John Cunningham vírus
Ig:	immunglobulin
ISU:	immunszuppresszív
IvIg:	intravénás immunglobulin
KT:	kemoterápia
KIR:	központi idegrendszer
LMI:	Laboratóriumi Medicina Intézet
LON:	late onset neutropenia

MR:	mágneses rezonancia
PCP:	Pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia
PCR:	polimeráz láncreakció
PML:	polimeráz láncreakció
R:	rituximab
RA:	rheumatoid arthritis
SDF-1:	stromal-derived factor-1
SLE:	szisztémás lupus erythemathosus

A CD20 sejtfelszíni antigén egy pan-B marker, amely az őssejtek és a plazmasejtek kivételével minden B-sejt felszínén megtalálható. A rituximab anti-CD20, humán-egér kiméra monoklonális antitest, melyet 1997-ben törzskönyvezett az FDA a follicularis lymphomák kezelésére [1]. Az azóta eltelt időben világszerte sikeresen alkalmazzák a B-sejtes hematológiai malignitások kezelésére, az USA-ban már több mint 1 millió beteg részesült rituximab terápiában [2]. Kifejezett B-sejt depletáló hatása és biztonságos alkalmazása, kedvező mellékhatás profilja miatt számos autoimmun kórképben is jó eredményekkel használják. Ugyanakkor egyre több irodalmi adat szól amellet, hogy bizonyos fertőzések kialakulásának (pl.: hepatitis B vírus fertőzés reaktivációja, progresszív multifokális leukoencephalopathia, stb.) a rituximab terápia mellett fokozott kockázata van [3]. Ezt elsősorban az elhúzódó B-sejt deplációval, az ennek következtében kialakuló komplex immunregulációs zavarral (károsodik a CD4⁺ T-sejtek aktivációja is) és a hypogammaglobulinaemiával magyarázzák, ami döntően fenntartó rituximab kezelés, valamint haemopoeticus őssejt transzplantáció során adott rituximab terápia hatására alakul ki [3, 4].

Ezek alapján határoztuk el, hogy felmérjük a klinikánkon 2002-2006 között rituximabbal (R) kombinált CHOP (cyclophosphamid, adriablastin, vincristin, prednisolon) kezelésben részesült betegek körében az immunoglobulin szintek, valamint a B- és T-sejtek számának rövid és hosszú távú változását a terápia hatására, és áttekintjük a vonatkozó irodalmat.

Betegek és módszerek:

2002-2006 között a DEOEC (Debreceni Orvostudományi Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum) III. sz. Belgyógyászati Klinikáján 35 (23 nő, 12 férfi) olyan diffúz nagy B-sejtes lymphomás (DLBCL) beteg részesült 6 vagy 8 ciklus, 21, esetenként 14 naponként alkalmazott R-CHOP kezelésben, aki a terápia hatására komplett remisszióba került és újabb immuno- és/vagy kemoterápiában azóta sem részesült és követési adatai is rendelkezésre álltak. A betegek átlagos életkora a diagnózis idején 51.33 (18-75) év volt. 11 betegnél korai, míg 24 esetben pedig

előrehaladott stádiumú volt a betegség, bulky tumort 5 esetben észleltünk. Az R-CHOP mellett 6 betegnél lokális irradiációra is sor került fenyegető vena cava superior syndroma miatt az immunokemoterápia előtt, vagy pedig a kezdeti bulky tumorra a szisztémás kezelést követően visszamaradt reziduum miatt. A 14 napos intervallumokban adott (2005-2006-ban), időintenzifikált R-CHOP kezelés során a protokoll részeként granulocita kolónia stimuláló faktort (G-CSF) alkalmaztunk.

Az első R-CHOP terápia előtt, majd az utolsó kezelési ciklust követően 4-8 hét múlva, valamint 6, 12, 18, 24, 36, 48 és 60 hónap múlva meghatároztuk a teljes fehérvérsejt számot, az abszolút neutrophil és lymphocya számot, illetve ezen belül a CD19⁺ B-sejtek és CD4⁺ T-sejtek mennyiségét. Továbbá ugyanezen időpontokban mértük a szérum immunglobulin (Ig) G, A, M szintjét is és felmértük a fertőzések előfordulásának gyakoriságát.

A fehérvérsejtek illetve a lymphocyták számát a DEOEC Laboratóriumi Medicina Intézetében (LMI) határozták meg a szokásos módszerrel, az fényszórási tulajdonságaik alapján.

A CD19⁺ B-sejtek és a CD4⁺ T-sejtek meghatározása a Regionális Immunológiai Laboratóriumban történt áramlási cytometriával heparinnal alvadásgátolt vérmintából, melyből 100 µl-t 25 percig inkubáltak fluoreszcens festékkel konjugáltatott monoklonális ellenanyagokkal. A sejtfelszíni jelöléshez CD3, CD4, CD8, CD19 ellenanyagokat használtak. Az inkubálást követően a vörösvértesteket lizálták, majd a sejteket a mosási periódus végén 1%-os paraformaldehiddel fixálták. Az immunglobulin osztályok meghatározása nephelometriás módszerrel ugyanitt történt.

Statisztikai vizsgálatokhoz az SPSS szoftvert használtuk, a normális eloszlást Kolmogorov-Smirnof teszttel vizsgáltuk, a minták összevetésére kétmintás T-próbát és Pearson féle korrelációt alkalmaztunk, a $p < 0.005$ szintet tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények:

A kezelés megkezdése előtt a sejtszámok és az immunglobulin szintek sem mutattak jelentős eltérést a referencia értékektől (1. táblázat). A kezelés befejezését követően 4-8 hét múlva végzett mérés során azt tapasztaltuk, hogy bár a fehérvérsejtszám (LMI normálérték: 4.5-10.8 G/L között) és az abszolút lymphocytaszám (LMI normálérték: 0.9-3.1 G/L) mennyisége is csökkent, de számuk a normálértéken belül volt, míg a CD19⁺ B-sejtek az alkalmazott módszerrel nem voltak kimutathatók és szintjük csak 6-12 hónap múlva kezdett emelkedni, a kiindulási értéket pedig csak 18 hónappal a kezelés befejezését követően érte el (1. ábra). A CD4⁺ T-sejtek száma a teljes lymphocytaszám csökkenésének megfelelően csökkent, de ez a mérték nem volt kritikus, a legalacsonyabb mért érték (0.31 G/L) sem volt 0.2 G/L alatt és szintjük már a kezelést követő 6. hónapban már meghaladta a 0.5 G/L-t (2. ábra).

A fehérvérsejtszám, illetve az abszolút neutrophil szám (ANC) a követési idő során (az aktív immunokemoterápiás időszakot követően) esetenként sem csökkent le, 1 G/L alatti ANC értéket nem észleltünk, betegeink között késői fellépésű neutropeniás epizód nem fordult elő.

Az immunglobulin (Ig) osztályok vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a kezelés befejezését követően 4-8 hét múlva az immunglobulin G szintje csekély mértékben ugyan, de a laboratóriumi normálérték alá csökkent (6.8 g/L, normál érték: 7-16 g/L), majd már a hatodik hónapban emelkedést mutatott és a követési idő végére meghaladta a kezdeti, kezelés előtt mért értéket (3. ábra). Ugyanakkor az IgA illetve IgM esetében nem tapasztaltuk, hogy szintjük a laboratóriumi normálérték alá csökkent volna, viszont a követési idő során szintjük mindvégig a kiindulási érték alatt maradt.

Vizsgált lymphomás betegeinknél nem várt, vagy súlyos fertőzés nem alakult ki. Hepatitis B vírus reaktivációt nem tapasztaltunk.

Megbeszélés:

A CD20 sejtfelszíni antigén egy pan-B-sejt marker, ami a pre-B sejt stádiumtól kezdődően jelenik meg a B-sejtek felszínén, de az őssejteken és a plazmasejteken nincs jelen és a nem-lymphoid szöveteken sem mutatható ki, ami kitűnő terápiás célponttá teszi [1].

A rituximab, anti-CD20 molekula, IgG_{1κ} kimérikus egér/humán monoklonális antitest, mely erőteljes B-sejt depléciót okoz. Hatásmechanizmusa összetett: egyrészt apoptózist indukál, másrészt sejt-mediált cytotoxicitáson (CDCC), és legerőteljesebben az antitest-dependens cellularis cytotoxicitáson (ADCC) keresztül okozza a B-sejtek pusztulását [1]. Az FDA 1997-ben törzskönyvezte follicularis lymphoma kezelésére és azóta számos B-sejtes lymphoma terápiájában alkalmazzuk eredményesen. Az R-CHOP kezelés nagyobb hatékonyságát (superiority) a CHOP-val szemben több vizsgálat igazolta különböző lymphoma típusoknál (diffúz nagy B-sejtes lymphoma, follicularis lymphoma, köpeny sejtes lymphoma) [5] és krónikus lymphoid leukémiában (CLL) a rituximabbal kiegészített fludarabin-cyclophosphamid (R-FC) kezelés növelte a progressziómentes túlélést az FC kezeléssel szemben. Kitűnő B-sejt depletáló hatása és biztonságossága miatt számos autoimmun kórkép (rheumathoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus, vasculitisek, immuncytopeniák, stb.) terápiájában is eredményesen használják [1].

Rituximab kezelés hatására bekövetkező immunológiai változások:

A rituximab kezelés hatására (elsősorban ismételt alkalmazása során) elhúzódó B-lymphocytá deplécióval kell számolnunk, mely 6-9 hónapig tart. A kezelés végét követő 12-18 hónap múlva a B-sejtek száma normalizálódik, azonban ezek a sejtek funkcionálisan éretlenek. Több vizsgálat bizonyította, hogy -a hemopoetikus őssejt transzplantációhoz hasonlóan- a rituximab kezelést követően a B-sejtek jellemzően IgD⁺CD27⁻ sejtek, melyek általában erőteljes CD38, CD24 pozitivitást is mutatnak, ami a tranzicionális B-sejtekre jellemző [6]. A CD38 pozitívítás arra utal,

hogy ezek fiatal, csontvelői eredetű B-sejtek, melyek -a CD24 pozitivitás alapján- még nem estek át a centrum germinatívumban lezajló érésen. Ugyanakkor az IgD⁻CD27⁺ memória típusú B-sejtek hiányoznak, csak elhúzódóan, késleltetve jelennek meg. A CD27 kifejeződés hiánya a plazmasejté váló differenciálódás késését is eredményezi [1].

Bár a rituximab kezelés hatására hosszas perifériás B-sejt depléció alakul ki, mégis hypogammaglobulinaemiával csak ritkán, az esetek 10-15%-ában kell számolnunk [7], ami általában klinikailag nem releváns, intravénás immunglobulin (IvIg) szubsztitúciót nem igényel. Ugyanakkor hemopoetikus őssejt átültetés után, HIV-asszociált lymphoma rituximab kezelése mellett, vagy fludarabin tartalmú kemoterápiával kombinálva már súlyosabb és elhúzódóbb hypogammaglobulinaemiával kell számolni [7]. További hajlamosító tényező lehet a beteg kora, vagy a steroid kezelés, de az FcγRIIIA 158F homozigóta betegeknél is szignifikánsan kisebb IgG szintet mértek [8]. Megfigyelték azt is, hogy a rituximab kezelést követően az IgG, IgA szintek hamarabb, míg az IgM szintek lassabban emelkednek, amit azzal magyaráznak, hogy előbbieket a CD20⁻ plazmasejtek, míg az IgM-et a CD20⁺ B-sejtek termelik [5]. A B- és a T-sejtek felszínén is megnőhet a CD95 expresszió, a memória típusú T-sejtek aránya növekszik, míg a naív T-sejteké pedig csökken [7]. Ezek az eltérések (IgD⁻CD27⁺ memória B-sejtek hiánya, hypogammaglobulinaemia, fokozott CD95 expresszió, naív T-sejtek arányának csökkenése) összességében a common variábilis immundeficienciához (CVID) hasonló állapotot tükröznek, és az immunrendszer éretlenségére utalnak [6, 7, 9].

Mindezek mellett egyre több adat szól a mellett, hogy a rituximab kezelés a T-sejtes immunitást is befolyásolja. A T-sejtek kb. 6%-án kimutatható CD20 expresszió [10], és a memória típusú CD4⁺ T-sejtek kialakulásában, érésében a B-sejtek antigén prezentálásának is valószínű a szerepe [11]. Továbbá megfigyelték azt is, hogy az allogén hemopoetikus őssejt átültetés előtt 6 hónapon belül, vagy a kondicionálás során adott rituximab kezelés mellett a grade II-IV akut graft versus host betegség (GVHD) kialakulása szignifikánsan ritkább volt, aminek háttérében a T-sejt szubpopulációk arányának rituximab kezelés hatására kialakuló változását valószínűsítik [12].

Betegeink körében -az irodalmi adatoknak megfelelően- a kezelés hatására mély B-sejt deplécio alakult ki, a CD19⁺ B-sejtek aránya a kimutatható szint alá csökkent az R-CHOP kezelés végére és a 12. hónapban kezdett el emelkedni (1. ábra). Ezzel párhuzamosan az immunglobulin szintek is csökkentek, de szignifikáns hypogammaglobulinaemia nem alakult ki egy betegnél sem. Japán szerzőkhöz hasonlóan [5] mi is észleltük, hogy az IgM emelkedése lassabb volt az IgG-hez képest (3. ábra), csakúgy, mint ahogyan a CD4⁺ T-sejt szubpopuláció növekedése is elhúzódóbb volt (2. ábra).

A rituximab kezelés hatására tehát komplex immunológiai változások következnek be, melyek összességében az immunrendszert gyengítik, a fertőzésekkel szembeni fogékonyságot pedig fokozhatják és kihatással lehetnek a védőoltások hatékonyságára is.

Késő fellépésű neutropenia:

Az immunológiai változások mellett a fokozott infékcios hajlamot elviekben erősítheti az is, hogy a rituximab kezelés kapcsán késői fellépésű neutropenia (LON: late onset neutropenia) kialakulásával is számolni lehet. Ez a kezelést követően, a fehérvérsejtszám rendeződése után, ismertlen okból kialakuló neutropenia, mely általában spontán szűnik, a folyamat önmagát limitálja és pontos klinikai relevanciája sem ismert [13]. Bár a gyártó közlése (Genentech, USA) alapján 2003-ban, több, mint 300 000 kezelt beteg adatait elemezve a LON rizikója 0.02% volt, az irodalmi adatok ettől gyakoribb, akár 3-27%-os incidenciáról is beszámolnak [2, 13]. A LON oka és kialakulásának patomechanizmusa nem ismert. Mivel fellépése általában egybe esik a B-sejt repopuláció idejével (38-175 nap), így feltételezik, hogy a B-sejtek anti-neutrophil antitesteket termelhetnek, vagy pedig a B-sejt recovery kapcsán felhalmozódó stromal-derived factor-1 (SDF-1) gátolja a neutrophilek kiáramlását a csontvelőből [2, 13]. Feltehető azonban, hogy nem csak a B-sejt visszatéréssel van összefüggésben a kialakulása, mivel rituximab monoterápiában nem tapasztalták, csak kemoterápiával kombinálva [13]. Esetszerű közlések az immun-mediált neutropenia hipotézisét is felvetik, mivel a folyamat cyclophosphamid, IvIg kezelés mellett javult [2]. Irodalmi adatok alapján

a LON kialakulására fokozott kockázatot jelent az autológ hemopoetikus őssejt átültetés, a HIV-hez kapcsolódó lymphoma, a purin analóg és a nagy dózisú metothrexat kezelés, a korábbi kemoterápia vagy kombinált radio- és kemoterápia, az előrehaladottabb betegség miatt adott több ciklus R-kemoterápia, valamint az Fc γ RIIIA 158V/F polimorfizmus [2]. A LON ismétlődően is kialakulhat, ennek oka sem ismert. Ugyanakkor LON után is lehet ismételten rituximabot alkalmazni és G-CSF alkalmazása sem szükségszerű, ez mindig egyedi mérlegelést igényel [2]. Bár klinikai jelentősége limitált, tudnunk kell róla, hiszen rituximab kezelésben részesült betegeknél infekció, lázas állapot alkalmazásával akkor is javasolható vérkép ellenőrzés, ha azt egyébként nem tartanánk szükségesnek, hiszen a LON kialakulásának reális kockázata van, ami esetenként intervenciót is (G-CSF) szükségessé tehet.

Betegeink körében LON kialakulását nem tapasztaltuk, ami azzal magyarázható, hogy ezek a betegek elsődleges kemoterápiában részesültek, ismételt kezelés nem volt, és sem purin-analóg, sem metothrexat terápiát nem alkalmaztunk. Ebben a betegcsoportban autológ transzplantáció sem történt.

Rituximab kezeléshez társuló infekciós kockázat:

A rituximab kezelést kísérő fokozott fertőzési hajlammal kapcsolatos irodalmi adatok nem egyértelműek, ellentmondásosak, de mostanában több közlés számol be R kezelést kísérő fertőzésről lymphomákban, rheumatoid arthritisben [4]. A rituximabhoz köthető infekciók incidenciáját nehéz megítélni, hiszen számos kísérő tényező (kor, társbetegségek, egyéb alkalmazott kezelés) befolyásolja azt.

356 rituximab monoterápiában részesült beteg összesített adatait elemezve a fertőzések előfordulási aránya 30% volt (19% bakteriális, 10% vírusos, 1% gomba), de súlyos fertőzés csak 1%-ban alakult ki a kezelés és 2%-ban a követés során [14].

Olasz szerzők 5259 CD20⁺ lymphomás beteg adatait elemző meta-analízisükben arra keresték a választ, hogy az R-kemoterápia összehasonlítva a kemoterápiával (KT) milyen infekciós kockázatot

jelent. Azt tapasztalták, hogy a rituximab hozzáadása a standard KT-hoz nem növelte sem a fertőzések kialakulásának összesített rizikóját, sem pedig a súlyos infekciók kockázatát, és megállapították, hogy vannak ugyan a látens vírusfertőzések reaktivációjára utaló adatok, amik azonban csak egyes betegcsoportokban bírnak valódi jelentőséggel (pl.: HBV reaktiváció) [15].

Ugyanakkor két meta-analízis [16, 17], valamint a PRIMA (Primary RItuximab and Maintenance, follicularis lymphomában két éven át két havonta adott R) [18] vizsgálat eredménye is alátámasztotta, hogy a fenntartó rituximab terápia fokozza a fertőzések kialakulásának kockázatát, és elsősorban a súlyos fertőzések rizikója nő (RR 2.90, 95% CI 1.24-6.76) [17]. HIV betegeknél kialakult lymphoma R-CHOP kezelése során az opportunista fertőzések és a fertőzésekhez társuló halálozás szignifikáns, 12%-os emelkedését tapasztalták CHOP kezeléssel szemben [19].

Az autológ hemopoetikus őssejt átültetés előtt, vagy azt követően fenntartó kezelésként adott rituximab hatására a tartós hypogammaglobulinaemia kialakulásának kockázata fokozódik, de a fertőzések kialakulása változó gyakoriságú [3].

A standard R-CHOP, vagy azzal szemben a CHOP kezelés mellett kialakuló fertőzési kockázatot 6 vizsgálat is elemezte, ebből egynél volt fokozott, háromnál hasonló, egynél pedig ritkább volt a fertőzések aránya R-CHOP kezelés mellett. Egy vizsgálat volt csak ahol 1%-os növekedést tapasztaltak az infekcióhoz társuló mortalitásban [4].

Rheumatoid arthritisben alkalmazott rituximab terápia mellett a fertőzések számszerű növekedést mutatnak ugyan, de ez statisztikailag nem szignifikáns és ritkább, mint a TNF- α gátlók esetében [3, 4].

Bizonyítottan fokozott a hepatitis B reaktiváció, illetve a progresszív multifokális leukoencephalopathia kialakulásának kockázata és felmerül a fokozott hajlam a *Pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonia kialakulására is [3], ezeket a későbbiekben jelentőségük és érdekességük miatt külön is elemezzük. E mellett esetszerű közlések vannak Enterovirus encephalitis, Parvovírus B19, Cytomegalovírus és egyéb herpesvírus-fertőzések, valamint Nyugat-

Nílus vírus, Babesiosis fellépésére, valamint néhány atípusos Mycobacterium (M. avium, M. kansasii, M. wolinskyi) fertőzésről [3, 4].

Statisztikailag szignifikánsan tehát csak fenntartó rituximab terápia és HIV-hez társuló lymphoma R-CHOP kezelése során nő az infekciók kockázata, de a betegeket minden esetben oktatni kell, és rituximab kezelésben részesülő betegeinknél fokozott figyelemmel kell keresnünk, szűrünk a fertőzéseket. Fontos a fokozott rizikójú betegcsoportok azonosítása is (pl.: tartós steroid vagy alemtuzumab kezelés, diabetes, stb.).

Betegeink körében súlyos nem várt, vagy szokatlan fertőzés nem alakult ki sem a kezelés, sem pedig a követési idő során.

Hepatitis-B reaktiváció:

A krónikus hepatitis B vírus (HBV) fertőzés több, mint 350 millió embert érint a világon. Az USA-ban, Nyugat-Európában a HBV fertőzés prevalenciája ugyanakkor <2% és elsősorban szexuális úton, intravénás kábítószerfogyasztással terjed [20]. A HBV fertőzés leküzdésében a B-sejtek szerepe elsősorban az antigén prezentálás, a CD4⁺ T-sejtek kostimulációja, illetve az antitest termelés [20].

A HBsAg (hepatitis B surface antigén) pozitív, inaktív hordozó, krónikus HBV fertőzötteknél folyamatos antitest termelés (HBsAb: HBsAg elleni antitest) figyelhető meg, ami az immunszuppresszív, kemo-, immunokemoterápia hatására csökkenhet, ez fokozott vírus replikációval jár együtt, HBV reaktiváció alakul ki és így a hepatocytákon az antigén expresszió fokozódik. Ugyanakkor a kezelések között, vagy a kezelés befejezése után az immunrendszer regenerációjával érélyes immunválasz, a hepatocyták T-sejt mediált destrukciója alakul ki, ami klinikailag esetenként súlyos, akár fatális hepatitisként jelenhet meg [20-22]. A HBV reaktiváció rizikója a HBsAg pozitív, rituximab monoterápiában, vagy R-kemoterápiában részesülő lymphomás betegek között 20-55% is lehet, a reaktiváció rizikója fokozottabb férfiaknál és azokban az esetekben, amikor a HbsAb titer (nagyon) alacsony [20]. Okkult HBV infekció esetén (HBsAg⁻,

HBcAb⁺, HbsAb^{+/-}), függetlenül attól, hogy a szérumban HBV DNS kimutatható-e, illetve, hogy annak szintje milyen, a HBV reaktiváció kemoterápia mellett ritka jelenség (1-2.7%), de rituximab+steroid tartalmú kemoterápia alkalmazása során már 12.2-23.8%-ban figyelték meg. Ugyanakkor, ha a reaktiváció kialakul, annak jelentős, 30-38%-os mortalitása van, így az antivirális profilaxisnak ebben a betegcsoportban is van létjogosultsága. Ezekben az esetekben a fulmináns hepatitis incidenciája nagyobb, mint akut hepatitis esetében (22% vs. 9%), melyeknek a mortalitása is jelentősebb, a prognózis kedvezőtlen [21].

Rituximab kezelés mellett rheumatoid arthritisben, spondylosis ankylopoeticában is vannak esetközlések HBV reaktivációról. Ezek általában súlyosan előkezelt, immunuszupprimált betegek voltak [20].

A HBV reaktiváció reális kockázata, annak magas mortalitása miatt a lymphomás betegek kemo-, immunokemoterápiája, illetve autoimmun betegek biológiai terápiájának megkezdése előtt a hepatitis B fertőzés szűrése minden esetben indokolt (HBsAg, HBcAg minden betegnél és indokolt esetben PCR is)! Krónikus vagy okkult HBV fertőzés esetén az (R-)kemoterápia megkezdése előtt 7-15 nappal el kell indítani a lamivudin terápiát és azt a lymphoma ellenes kezelést követően még 6-12 hónapig folytatni kell [3, 20-22]. 4 éves lamivudin terápia után már 50-60%-ban alakul ki rezisztencia, ilyen esetekben adefovir, entecavir, tenofovir kezelés jön szóba. Olasz szerzők ajánlása az, hogy az alacsony rizikójú betegeknél (HBsAg⁻) lamivudin, míg a nagy rizikójú betegeknél (HBsAg⁺) adefovir vagy entecavir profilaxist alkalmazzunk [22]. Elsősorban azokban a betegeknél, akiknél a kezelés tartós lesz (>1 év), eleve adefovir profilaxis alkalmazását javasolják, mivel e mellett a rezisztencia kialakulása ritkább (5 év alatt 29%) [22]. Ismételt immunuszuppresszív (ISU) terápia kapcsán figyelni kell arra, hogy az ISU kezelés hatására az ellenanyag szintek (HBsAb, HBcAb) alacsonyak lehetnek, esetleg fals negatív eredményt kapunk, így ha az elsődleges ISU kezelés előtt nem történt hepatitis szerológia, úgy javasolt a HBV DNS meghatározása is polimeráz láncreakcióval (PCR) az ismételt lymphoma ellenes kezelés megkezdése előtt [21].

Az Amerikai Reumatológiai Társaság (ACR) 2008-as ajánlása szerint azoknak a krónikus HBV fertőzött betegeknek, akiknek a májelégtelensége Child-Pugh B-C stádiumú nem ajánlott a rituximab kezelés (TNF- α gátló és abatacept terápia sem), függetlenül attól, hogy részesülnek-e antivirális terápiában vagy sem [23].

A hepatitis B naív betegeknél (HBsAg⁻, HBsAb[<], HBcAb⁻) a HBV vakcináció megfontolandó, azonban rituximab kezelés mellett szem előtt kell tartani, hogy az oltásra nem biztos, hogy megfelelő antitest termelés alakul ki [3, 22], erre a későbbiekben még részletesen kitérünk. Tudjuk, hogy az alapimmunizálás 3 oltásból álló sorozat (0-1-6/12 hónap), amit a betegség kórlefolyása nem biztos, hogy megenged a lymphoma ellenes kezelés megkezdése nélkül. Ilyenkor esetleg szóba jöhet –a veszélyeztetett helyre utazókhoz hasonlóan- a gyorsított, 0-7-21. napokon végzett oltás is, azonban ezekben az esetekben 1 év múlva ismétlő oltás szükséges.

A vizsgált betegcsoportban mi nem találtunk sem krónikus, sem okkult HBV fertőzöttet, és ezek között a betegek között így reaktiváció sem alakult ki. Ugyanakkor egy másik DLBCL-es betegünkönél az ismételt R-kemoterápia után, az autológ hemopoetikus őssejtátültetés előtt igazolódott HBsAg pozitivitása (korábbi szerológiája negatív volt), mely miatt lamivudin profilaxist kapott, e mellett sikeres transzplantáció történt, a DLBCL jelenleg már négy éve komplett remisszióban van. Másfél évvel az antivirális kezelés megkezdése után lamivudin rezisztencia alakult ki, így entecavir terápia indult nála, ami mellett a májfunkciója közel élettani.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML):

A PML a központi idegrendszer (KIR) opportunistá fertőzése, ami az oligodendrocyták JC (John Cunningham) vírus okozta destrukciója következtében alakul ki. A JC polyomavírus széles körűen elterjedt, az ellene termelt antitest a népesség 80%-ában kimutatható [24]. Ugyanakkor a KIR fertőzése csak immunszupprimált állapotokban alakul ki. PML-t elsőként egy lymphomás betegnél írtak le 1958-ban. Daganatos betegeknél, elsősorban lymphomásoknál gyakrabban alakul ki és immunhiányos állapotokhoz is (AIDS, csontvelő vagy solid szerv transzplantáció) halmozottan

társul [24]. Újabban pedig immunszuppresszív kezelések, elsősorban monoklonális antitest terápiák kapcsán írták le [24-26]. Leginkább sclerosis multiplex kezelésére használt natalizumab (anti-CD49a), illetve a psoriasisban alkalmazott efalizumab (anti-CD11), a TNF- α gátló infliximab, és a rituximab kezelés kapcsán számoltak be PML kialakulásáról, de előfordult mycophenolat-mofetil, cyclophosphamid, fludarabin, azathioprin terápia mellett is [24, 25]. A betegség kialakulása nem tisztázott. Tudjuk, hogy a vírus szöveti tropizmust mutat, elsősorban a tonsillákban, a tonsillaris B-sejtekben, vese szövetben, csontvelőben lehet kimutatni. Az egyik hipotézis szerint az immunszupprimált állapotban a látens vírusfertőzés reaktiválódik és bejut a KIR-be is. A másik feltételezés szerint a vírus a KIR-ben jelen van, amit az ép immunrendszer mellett a T-sejtek kontrollálnak és az immunreguláció zavara során ez a kontroll szűnik meg, ami a vírusfertőzés “kivirágzását” eredményezi [24]. A rituximab kezelés során fokozódó PML rizikó becslése nehéz, hiszen a betegség gyakrabban alakul ki lymphomában monoklonális antitest kezelés nélkül is. Egy felmérés során 2009-ig 57 beteget azonosítottak, akiknél rituximab terápia mellett alakult ki PML, közülük 52 non-Hodgkin lymphomás, 2 SLE-s, 1 RA-s és 2 immuncytopeniás beteg volt. Mindannyian részesültek egyéb immunszuppresszív kezelésben is és 7 beteg transzplantáción is átesett [25]. Olasz szerzők saját intézetükben kezelt 976 lymphomás beteg adatát tekintették át, akik közül 517 kapott valamilyen R-kemoterápiát. Úgy találták, hogy bár a PML rizikója rituximabbal kombinált kezelés mellett valóban nő, de ez a rizikó valójában elenyésző az R kezeléssel nyert életévekhez képest [26]. Ugyanakkor ők is hangsúlyozzák, hogy rituximab terápiában részesülő lymphomás betegeknél, még a kezelés befejezését követően hónapokkal, évekkel is gondolni kell PML lehetőségére is újonnan megjelenő neurológiai tünetek (progresszív subcorticalis dementia, apraxia, látási és motoros zavarok) esetében. A betegség igazolásában segítségünkre lehet a jellegzetes MR kép, de biztos diagnózist csak a liquor-minta vagy agybiopsiás minta PCR vizsgálatával, a JC vírusfertőzés kimutatásával kaphatunk. AIDS betegeknél az antiretrovirális terápia, sclerosis multiplexben a natalizumab kezelés felfüggesztése esetenként a PML javulását eredményezte, azonban feltehetően a rituximab hosszú féléletideje, vagy az alapbetegség jellege

miatt az R kezelés elhagyása nem hozott sikereket lymphomában [24, 25]. A rituximab kezelést követő 3 hónapon belül kialakult PML halálozási aránya 100%, egyéb esetekben 90% [25]. Az ISU kezelés felfüggesztése ún. PML IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome) kialakulását eredményezi, ami agyödémával, beékelődési veszéllyel jár, ennek megelőzésére steroid alkalmazható [24].

Klinikánkon több, mint egy évtizede alkalmazunk rituximabot elsősorban non-Hodgkin lymphomás betegek kezelésére, eddig nem talákoztunk PML-el.

Pneumocystis jirovecii pneumonia:

A *Pneumocystis jirovecii*, korábban *P. carinii* pneumonia (PCP) jellemzően immunhiányos állapotokhoz társul, utóbbi évtizedekben incidenciája elsősorban AIDS betegekben volt jelentős, de a kemoterápiához, steroid kezeléshez társuló immunszuppresszió súlyos, akár 50%-ban halálos szövődménye is lehet [27, 28]. Az oportunist fertőzés leküzdésében kiemelkedő szerepe van a CD4⁺ sejteknek, hiszen ezek a nyirokcsomókban találkoznak az antigénprezentáló sejtekkel, majd a tüdőbe vándorolva aktiválják a macrophagokat, és elősegítik a B-sejtek antitest termelését is, ami szintén fokozza a *P. jirovecii* fagocitózist. A PCP leküzdése tehát alapvetően T-sejt dependens folyamat [11]. Ugyanakkor megfigyelték, hogy a naív T-sejtek hatékony effektor sejté történő differenciálódásához és a CD4⁺ memória típusú T-sejtek kialakulásához B-sejtek szükségesek, azoknak antigén prezentáló szerepük lehet a T-sejtek felé [11]. Esetismertetésekben beszámoltak arról is, hogy a PCP rizikója fokozott volt X-hez kötött agammaglobulinaemiában is [28], tehát a PCP leküzdése nem csak a CD4⁺ T-sejtek, hanem az egész immunrendszer feladata. Több irodalmi adat utal arra, hogy rituximab kezelés mellett a a PCP kialakulásának rizikója fokozottabb lehet [11, 27-29]. Ausztrál szerzők az R-CHOP14 (időintenzifikált, 14 napos ciklusokban alkalmazott kezelés) terápia mellett retrospektív vizsgálatuk során a PCP rizikóját 10%-osnak találták, így ezekben az esetekben a sulfamethoxazole+timethoprim profilaxis alkalmazását javasolják, két másik vizsgálatban hasonló, 10-15%-os PCP előfordulásról számoltak be 32, illetve 50 beteg adatait

áttekintve [27]. R-CHOP21 kezelés kapcsán ugyanakkor nem ismert a fokozott PCP előfordulás. Mindezt azzal magyarázzák, hogy a rituximab alkalmazása mellett fontos hajlamosító tényező lehet a kumulatív steroid dózis is, amit relatív rövid idő alatt kapnak meg a betegek. A fokozott PCP kockázat határának a 10 hét alatt kapott 2500 mg prednisolon kezelést tekintik [27]. Ugyanakkor a német non-Hodgkin munkacsoport CHOP14 kezelés során nem tapasztalt gyakoribb PCP-t, mint CHOP21 alkalmazásával [29]. Összességében elmondható, hogy a PCP kialakulásában a rituximabnak additív szerepe lehet, de ez pontosan nem tisztázott. R-CHOP14 kezelésnél a sulfamethoxazole+timethoprim profilaxis alkalmazása megfontolandó.

Védőoltások alkalmazása rituximab kezelés mellett:

Az elhúzódó B-sejt depléció hatására a védőoltásokra adott válasz, a védettség kialakulása elmaradhat rituximab terápia mellett. Ennek felmérésére rheumatoid arthritisben és non-Hodgkin lymphomás betegek között is történtek vizsgálatok. A felnőtt autoimmun beteg vakcinációjára történő EULAR (European League Against Rheumatism) ajánláshoz készült irodalmi áttekintésben megállapították, hogy a rituximab kezelés hatására a humorális immunválasz csökken a pneumococcus polysacharid vakcinával és az influenza vakcinával szemben is, főként ha a rituximab kezelést követő 4-8 hét múlva adták a védőoltást [30]. NHL-es betegek influenza védőoltása kapcsán megfigyelték, hogy a korábbi években is alkalmazott antigénekre (recall antigének) megfelelő, míg az újonnan bevezetett (primer) antigénre csökkent a humorális immunválasz R-CHOP mellett [31], a védőoltást a betegek az immunokemoterápia alatt, vagy két hónappal azt követően kapták. A recall antigénekre adott megfelelő választ azzal magyarázzák, hogy CD27⁺IgG⁺ memória B-sejtek a lépben kimutathatók akkor is, amikor a perifériás vérben nem az R kezelés miatt, illetve, hogy a lépben és a csontvelőben lévő plazmasejtek hosszú ideig fenn tudják tartani a megfelelő antitest termelést [31]. Olasz munkacsoport hasonló vizsgálatot végzett [32], azonban ebben a vizsgálatban a betegek legalább hat hónappal (átlagosan 29 hónappal) voltak az utolsó kezelés után az influenza elleni védőoltás idején. Három törzs ellen adott vakcináció során

azt tapasztalták, hogy az NHL-es betegek körében az antitest válasz jelentősen elmaradt az egészséges kontrollokhhoz képest (az eltérés két influenzatörzs esetében volt szignifikáns), és az európai immunogenitási kritériumoknak (CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use) a kilenc vizsgált szempontból csak két esetben felelt meg (az egészséges kontrolloknál 9/8 esetben teljesültek a kritériumok). Multivariáns analízissel azt találták, hogy a fludarabin tartalmú kemoterápia, a többszörös kezelés és az alacsony szérum IgA vagy IgM szint hajlamosít a szeroprotektivitás elmaradására. A vizsgálattal igazolták, hogy a csökkent humorális immunitás hosszan fennáll, és bár a betegek egy részében az antitest titer elérte a kritikus értéket, de a védettség valóságát kétségesnek vélik [32]. Norvég szerzők pedig azt vizsgálták, hogy rituximab monoterápiában vagy R-KT-ben részesülő NHL-es betegeknél hatásos-e az influenza A(H1N1) védőoltás a 2009-es influenza szezonban, ha az oltást az utolsó kezelést követő hat hónapon belül kapják [33]. A 67 NHL beteg közül csupán 5 esetében tudtak antitest választ mérni, de ez sem érte el a kritikus mértéket, amely már védettséget jelentene, szemben az egészséges kontrollokkal, ahol a megfelelő immunválasz 82.4%-ban (42/51 kontroll) kimutatható volt. A betegek közül hét rituximab monoterápiában részesült, így úgy vélik, hogy a rituximabnak kiemelt szerepe lehet a humorális immunválasz csökkenésében a védőoltások kapcsán [33]. Ezt korábbi vizsgálatok is alátámasztják, melyben azt igazolták, hogy önmagában adott kemoterápia mellett kimutatható immunválasz a védőoltásokra, bár ennek mértéke elmarad az egészségesekétől [34]. Az influenza védőoltásra adott szegényes válasz hátterében felvethető az alapbetegség additív szerepe is, de korábbi vizsgálatok arra utalnak, hogy a kezelés nélküli lymphomás betegek megfelelően válaszolnak a vakcinációra [34].

Az irodalmi adatok tükrében úgy tűnik, hogy a rituximab kezelés mellett a betegek újra oltására nincs szükség, de a új antigéneket tartalmazó védőoltások (elsősorban influenza vakcinák) alkalmazása során szem előtt kell tartani, hogy a védőoldás hatástalan lehet és a betegben is hamis biztonság érzetet kelthet, főként, ha a rituximab kezelést követően hat hónapon belül alkalmazzuk,

így ezek adása a kezelés megkezdése előtt 1-2 héttel, vagy azt követően hat hónap múlva javasolható.

Összefoglalás:

A rituximab kezelés bevezetése a B-sejtes non-Hodgkin lymphomák, majd később az autoimmun betegségek kezelésében is a terápiás sikerek jelentős emelkedését eredményezte, számos minőségi életévet adva a betegeknek és a társadalomnak is, így haszna vitathatatlan. Alkalmazása biztonságos, mellékhatás profilja kedvező és emellett költséghatékony is. Ugyanakkor az elmúlt másfél-két évtizedben összegyűlt elméleti és gyakorlati tapasztalat alapján a rituximab tartalmú kezelések kapcsán szem előtt kell tartanunk az alábbiakat:

- A rituximab kezelést követően elhúzódó B-sejt depléción alakul ki, mely fokozott fertőzési kockázatot jelenthet, elsősorban fenntartó kezelés kapcsán.
- A betegek hepatitisz szerológiai szűrő vizsgálata a kezelés megkezdése előtt feltétlenül indokolt, szükség esetén antivirális terápiát kell indítani.
- R-CHOP14 protokoll alkalmazása mellett a PCP profilaxis megfontolandó.
- Újonnan megjelenő neurológiai tünetek esetén rituximab terápiát követően hónapokkal később is gondolni kell progresszív multofokális leukoencephalopathia lehetőségére is.
- Védőoltások, elsősorban szezonális influenza védőoltás alkalmazásának vagy a rituximab kezelés előtt egy-két héttel vagy a kezelést követő hat hónap múlva beadva lehet használni.

Irodalomjegyzék:

1. Abulayha AM, Tabal SA, Shawesh EI és mtsai: Depletion of peripheral blood B cells with Rituximab and phenotype characterization of the recovering population in a patient with follicular lymphoma. *Leuk. Res.* 2010, 34, 307-311.
2. Wolach O, Bairey O, Lahav M: Late-onset neutropenia after rituximab treatment. Case Series and comprehensive review of the literature. *Medicine* 2010, 89(5), 308-318.
3. Gea-Banadoche JC: Rituximab-associated infections. *Semin. Hematol.*, 47(2), 187-198.
4. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D és mtsai: Does rituximab increase the incidence of infectious complications? *Int. J. Inf. Diseases* 2011, 15, e2-e16.
5. Kurokawa T, Hase M, Tokuman N és mtsai: Immune reconstitution of B-cell lymphoma patients receiving CHOP-based chemotherapy containing rituximab. *Hematol. Oncol.* 2010, doi: 10.1002/hon.947
6. Anolik JH, Friedberg JW, Zheng B és mtsai: B cell reconstitution after rituximab treatment of lymphoma recapitulates B cell ontogeny. *Clin. Immun.* 2007, 122, 139-145.
7. Irie E, Shirota Y, Suzuki C és mtsai: Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. *Int. J. Hematol.* 2010, doi: 10.1007/s12185-010-0528-6
8. Carbone J, del Pozo N, Gallego A és mtsai: Immunological risk factors for infection after immunosuppressive and biologic therapies. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2011, 9(4), 405-413.
9. Nishio M, Fujimoto K, Yamamoto S és mtsai: Hypogammaglobulinemia with a selective delayed recovery in memory B cells and an impaired isotype expression after rituximab administration as an adjuvant to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Hematol.*, 2006, 77, 226-232.
10. Wilk E, Witte T, Marquardt N és mtsai: Depletion of functionally active CD20+ T cells by rituximab treatment. *Arthritis Rheum.* 2009, 60, 3563-3571.

11. Lund FE, Hollifield M, Schuler K és mtsai: B cells are required for generation of protective effector and memory CD4 cells in response to *Pneumocystis* lung infection. *J. Immunol.* 2006, 6147-6154.
12. Ratanatharathorn V, Pavletic S, Uberti JP: Clinical application of rituximab in allogeneic stem cell transplantation: anti-tumor and immunomodulatory effects. *Cancer. Treat. Rev.* 2009, 35, 653-661.
13. Nitta E, Izutsu K, Sato T és mtsai: A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment of CD20-positive B-cell lymphoma: a single-institution study. *Ann. Oncol.* 2007, 18, 364-369.
14. Kimby E: Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat. Rev.* 2005, 31, 456-473.
15. Lanini S, Molloy AC, Fine PE és mtsai: Risk of infection in patients with lymphoma receiving rituximab: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2011, 9:36, doi: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/36>
16. Aksoy S, Dizdar O, Hayran M és mtsa: Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk. Lymphoma* 2009, 50, 357-365.
17. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L és mtsa: Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009, 2, CD006552.
18. Salles G, Seymour JF, Offner F és mtsai: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011, 377, 42-51.
19. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF és mtsai: Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 2005, 106, 1538-1543.

20. Carroll MB: The impact of biologic response modifiers on hepatitis B virus infection. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011, 11(4), 533-544.
21. Ohishi W, Chayama K: Prevention of hepatitis B virus reactivation in immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Clin. Exp. Nephrol.* 2011, 15, 634-640.
22. Francisci D, Falcinelli F, Schiaroli E és mtsai: Management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with chemotherapy. *Infection* 2010, 38(1), 58-61.
23. Saag K, Teng GG, Patkar NM és mtsai: American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008, 59, 762-784.
24. Weissert R: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Neuroimmunol.* 2010, doi:10.1016/j.jneuroim.2010.09.021
25. Berger JR: Progressive multifocal leukoencephalopathy and newer biological agents. *Drug Saf.* 2010, 33(11), 969-983.
26. Tuccori M, Focosi D, Blandizzi C és mtsai: Inclusion of rituximab in the treatment protocols for non-Hodgkin's lymphomas and risk for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Oncologist* 2010, 15, 1214-1219.
27. Kamel S, O'Connor S, Lee N és mtsai: High incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients receiving biweekly rituximab and cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone. *Leuk. Lymph.* 2010, 51(5), 797-801.
28. Hugle B, Solomon M, Harvey E és mtsai: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia following rituximab treatment in Wegener's granulomatosis. *Arthr. Care Res.* 2010, 62(11), 1661-1664.
29. Tadmor T, McLaughlin P, Polliack A: A resurgence of *Pneumocystis* in aggressive lymphoma treated with R-CHOP-14: the price of a dose-dense regimen? *Leuk. Lymph.* 2010, 51(5), 737-738.

30. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N és mtsai: Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimm. Reviews* 2011, 10, 341-352.
31. Takata T, Suzumiya J, Ishikawa T és mtsai: Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximab-CHOP. *J. Clin. Exp. Hematopathol.* 2009, 49, 9-13.
32. Bedognetti D, Zoppoli G, Massucco C és mtsai: Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J. Immunology* 2011, 186, 6044-6055.
33. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O és mtsai: Rituximab blocks protective serological response to influenza A(H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within six month after treatment. *Blood* 2011, doi: 10.1182/blood-2011-08-372649
34. Centkowski P, Brydak L, Machala M és mtsai: Immunogenicity of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Immunol.* 2007, 27(3), 339-346.

Levelező szerző:

Simon Zsófia DEOEC, Belgyógyászati Intézet, Hematológia Tanszék

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

E-mail: zsocogo@gmail.com

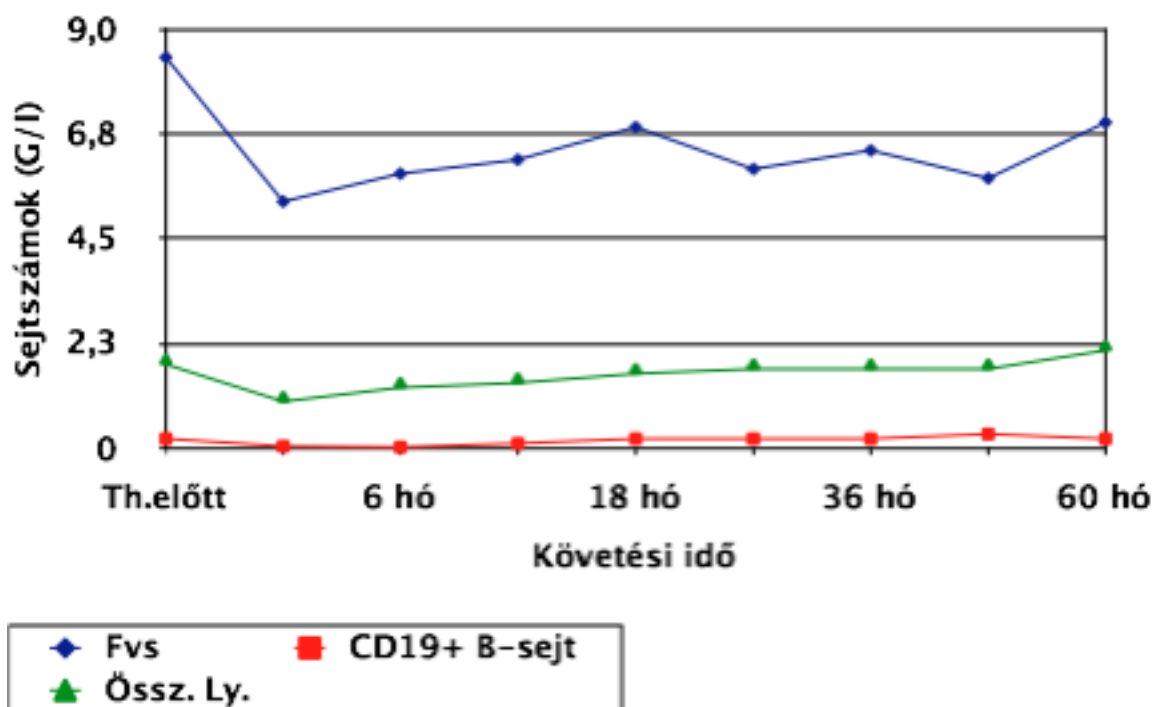
1. táblázat Az immunokemoterápia megkezdése előtt betegeinknél mért fehérvérsejt számok, CD19⁺ B-sejt arányok és immunglobulin szintek értékei.

Vizsgált paraméter	Átlagérték	Minimum-maximum	Referencia érték
Fehérvérsejt (G/l)	8,45	4,8-13,5	4,5-10,8
CD19 ⁺ B-sejt (%)	10,59	4-19	5-15
Immunglobulin G (g/l)	11,9	6,3-16	7-16
Immunglobulin A (g/l)	2,22	0,67-3,65	0,7-4
Immunglobulin M (g/l)	1,65	0,35-2,52	0,4-2,3

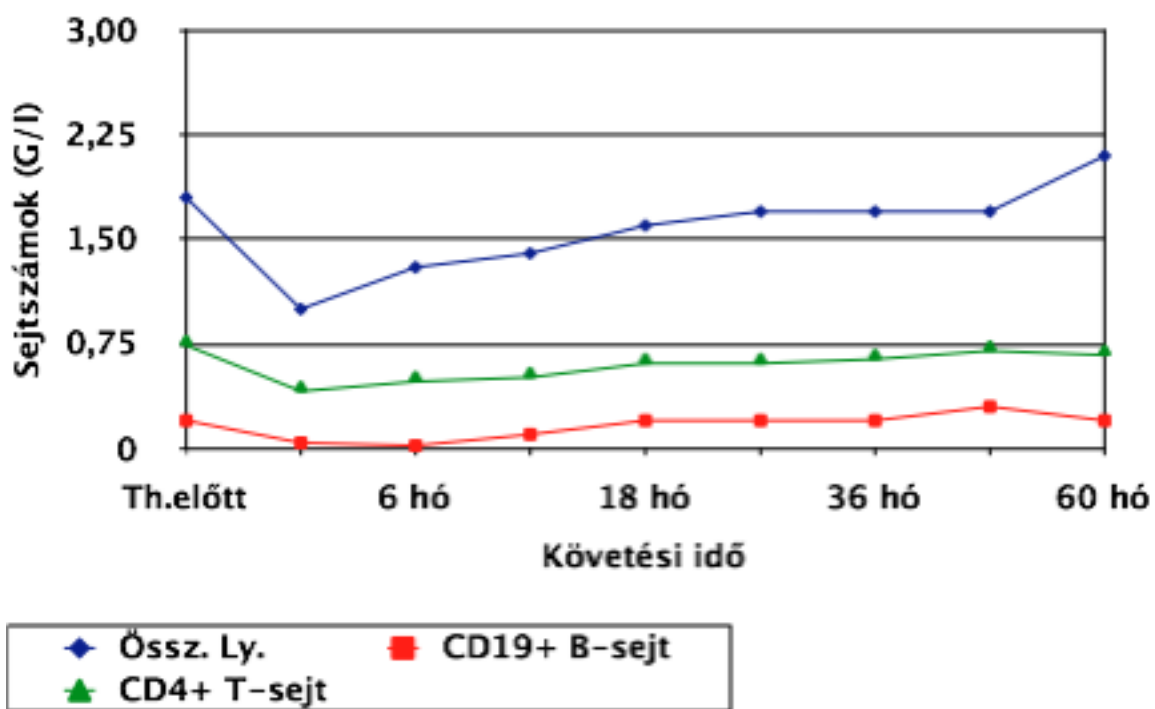
Ábrajegyzék:

1. ábra: A fehérvérsejt, az abszolút lymphocyta szám és a CD19⁺ B-sejtek számának változása az R-CHOP kezeléstől eltelt idő függvényében. (Fvs: fehérvérsejt, ly: lymphocyta, R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, adriablastin, vincristin, prednisolon)
2. ábra: A abszolút lymphocyta szám a CD19⁺ B- és a CD4⁺ T-sejtek számának változása az R-CHOP kezeléstől eltelt idő függvényében. (ly: lymphocyta, R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, adriablastin, vincristin, prednisolon)
3. ábra: A szérum immunglobulin szintek változása az R-CHOP kezeléstől eltelt idő függvényében. (Ig: Immunglobulin, R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, adriablastin, vincristin, prednisolon)

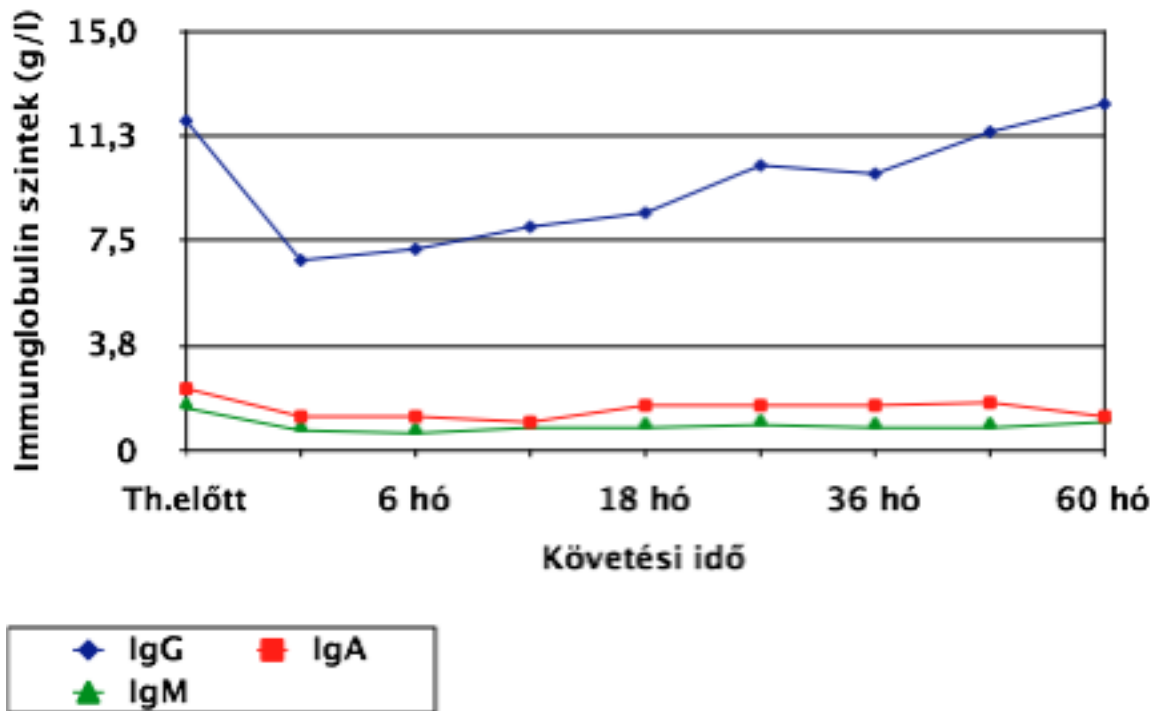
4.



1. ábra



2. ábra



3. ábra