

**Eva Kimby**

Center of Hematology, Karolinska University Hospital, Sztokholm, Szwecja

# Tolerancja i bezpieczeństwo stosowania rituksymabu (MabThera®)

Tolerability and safety of rituximab (MabThera®)

Przedrukowano z: Cancer Treatment Reviews 2005; 31: 456–473

**Adres do korespondencji:**

dr med. Eva Kimby

Center of Hematology,  
Karolinska University Hospital,  
Sztokholm, Szwecja

Tel.: +46 8 58 58 00 00; faks: +46 8 7 74 87 25

e-mail: eva@kimby.se

**STRESZCZENIE**

Rituksymab, ludzko-mysie chimeryczne przeciwciało antyCD20, stał się częścią standardowej terapii dla pacjentów z chłoniakiem B-komórkowym wykazującym ekspresję cząsteczki CD20, a obecnie prowadzi się badania nad możliwością jego zastosowania w innych wskazaniach, między innymi w chorobach autoimmunologicznych, zwłaszcza w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RA). Jego charakterystyczny profil tolerancji oceniono krótko po rozpoczęciu badania i dorównuje on chemioterapii pod względem korzyści terapeutycznych.

U większości chorych podczas pierwszego podania rituksymabu występują łagodne lub umiarkowane reakcje związane z infuzją leku, ale ich częstość znacząco maleje podczas kolejnych wlewów. Wyniki prowadzonych obecnie badań sugerują, że działania niepożądane występujące u pacjentów z RA są podobne do stwierdzanych u chorych na niezłośliwe chłoniaki złośliwe, ale objawy związane z infuzją rituksymabu występują rzadziej i są mniej nasilone.

Rituksymab powoduje gwałtowną deplecję prawidłowych komórek B krwi obwodowej, wykazujących ekspresję antygenu CD20. Poziom tych komórek pozostaje niski lub niewykrywalny przez 2–6 miesięcy, zanim powróci do stanu sprzed rozpoczęcia terapii, zwykle w ciągu 12 miesięcy. Stężenie immunoglobulin w surowicy krwi pozostaje przeważnie niezmienione, chociaż opisywano obniżenie stężenia IgM. Rituksymab nie wpływa na komórki T, dzięki czemu podczas terapii tym lekiem infekcje oportunistyczne występują rzadko.

Rituksymab stosowany w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii nie zwiększa jej toksyczności, oprócz większej częstości występowania neutropenii. Nie przekłada to się jednak na zwiększoną częstość występowania infekcji.

U ponad 540 000 chorych leczonych rituksymabem na całym świecie sporadycznie obserwowano poważne objawy niepożądane. U znaczącej większości pacjentów terapia rituksymabem jest bezpieczna i dobrze tolerowana.

**Słowa kluczowe:** rituksymab, CD20, immunoterapia, immunochemioterapia, niezłośliwe chłoniaki złośliwe, przewlekła białaczka limfocytowa, reumatoidalne zapalenie stawów

**ABSTRACT**

Rituximab, a human/mouse chimeric anti-CD20 antibody, has become part of standard therapy for patients with CD20-expressing B-cell lymphoma, and is currently under investigation for other indications including autoimmune diseases, in particular rheumatoid arthritis (RA). Its characteristic tolerability profile was established soon after clinical testing began and compares favourably with chemotherapy. The majority of patients experience mild to moderate infusion-related reactions (IRRs) during the first administration of rituximab, but the incidence decreases markedly with subsequent infusions. Current data suggest

that the type of adverse events in patients with RA are similar to those in lymphoma, but that adverse events related to the rituximab infusions are less severe and less frequent.

Rituximab induces a rapid depletion of normal CD20-expressing B-cells in the peripheral blood, and levels remain low or undetectable for 2–6 months before returning to pretreatment levels, generally within 12 months. Serum immunoglobulin levels remain largely stable, although a reduction in IgM has been described. T-cells are unaffected by rituximab and consequently opportunistic infections rarely occur in association with rituximab therapy.

When used in combination with a variety of chemotherapeutic regimens, rituximab does not add to the toxicity of chemotherapy, with the exception of a higher rate of neutropenia. However, this does not translate into a higher infection rate.

Over 540 000 patients worldwide have now received rituximab and serious adverse reactions have occurred in a small minority of patients, but for the great majority of patients, rituximab is safe and well tolerated.

**Key words:** rituximab, CD20, immunotherapy, immunochemotherapy, non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukaemia, rheumatoid arthritis

## Wstęp

Rituksymab (Mabthera<sup>®</sup>, Hoffmann — La Roche AG; Rituxan<sup>®</sup>, Genentech/Biogen Idec) jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, które pojawiło się w ostatnich latach jako skuteczna terapia pacjentów z niezaiarniczymi chłoniakami złośliwymi i innymi chorobami rozrostowymi z komórek B. Rituksymab wiąże się łatwo z antygenem CD20, będącym atrakcyjnym celem terapii przeciwciałami monoklonalnymi, ponieważ jego ekspresję wykazują prawie wszystkie nowotworowe limfocyty B. Antygen ten występuje również na prawidłowych, zróżnicowanych limfocytach B oraz pre-B, natomiast nie stwierdza się jego ekspresji na komórkach pnia oraz komórkach plazmatycznych. W przeciwieństwie do mysiego przeciwciała monoklonalnego antyCD20 rituksymab utrzymuje się w krążeniu przez długi okres, uczestnicząc w interakcji z komórkami efektorowymi i rzadko generując odpowiedź przeciwko mysjemu fragmentowi przeciwciała. Eliminacja komórek B przez rituksymab zależy od wielu różnorodnych mechanizmów, między innymi reakcji cytotoksyczności zależnej od dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, indukcji apoptozy i zwiększenia wrażliwości na chemioterapię [1].

W 1997 roku w Stanach Zjednoczonych rituksymab zatwierdzono do leczenia nawrotowych oraz opornych na leczenie CD20-dodatnich chłoniaków niezaiarnicznych o małym stopniu złośliwości. Następnie, w 1997 roku w Stanach Zjednoczonych, a w 1998 roku w Europie, rituksymab zatwierdzono do leczenia pacjentów z zaawansowanym chemoopornym lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym. Kolejnym etapem było zaaprobowanie stosowania rituksymabu w chemioterapii skojarzonej z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (CHOP) w leczeniu agresywnych chłoniaków niezaiarnicznych. W 2004 roku rituksymab zatwierdzono w Europie jako pierwszą linię leczenia chłoniaków

o niskim stopniu złośliwości w połączeniu ze standardową chemioterapią. Nadal trwa kliniczna ocena zastosowania rituksymabu w rozmaitych chorobach rozrostowych z komórek B, ale także testuje się jego aktywność w innych schorzeniach, między innymi w chorobach autoimmunologicznych, a zwłaszcza w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RA, *rheumatoid arthritis*). W niniejszej pracy przede wszystkim przedstawiono ocenę tolerancji rituksymabu w leczeniu chłoniaków niezaiarnicznych oraz B-komórkowej przewlekłej białaczki limfocytowej (B-CLL, *B-cell chronic lymphatic leukaemia*). Przedyskutowano również skrótowo wyniki badań bezpieczeństwa w terapii RA.

## Metody

Na całym świecie poddano leczeniu rituksymabem ponad 540 000 chorych [2], w tym także dzieci [3–5]. Terapię stosowano również u kilku kobiet w ciąży [6, 7]. Obecną wiedzę dotyczącą bezpieczeństwa i tolerancji rituksymabu zweryfikowano na podstawie wiadomości zebranych zarówno z opublikowanych, jak i nieopublikowanych wyników badań klinicznych, wyników przedstawionych na konferencjach naukowych, opisów przypadków, a także innych danych zawartych w europejskich [8] oraz amerykańskich [9] ulotkach informacyjnych o rituksymabie.

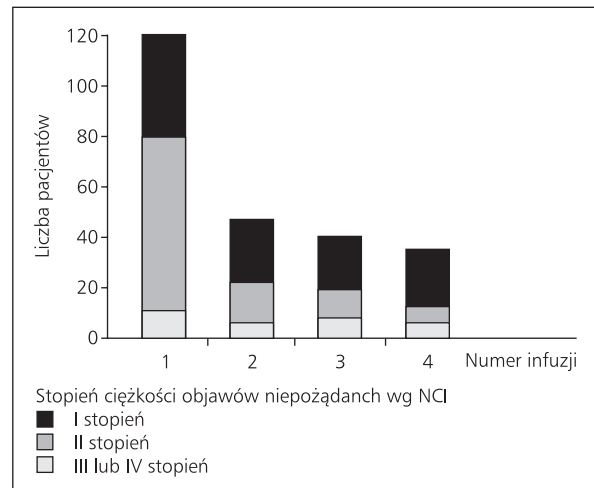
## Zastosowanie rituksymabu w monoterapii

Już w pierwszych badaniach wykazano ogromną kliniczną skuteczność rituksymabu w grupie wybranych pacjentów z CD20-dodatnimi chłoniakami, przy niewielkiej towarzyszącej toksyczności [10–12]. W następnym badaniu stosowano rituksymab w monoterapii

chłoniaków o niskim stopniu złośliwości; 166 chorych otrzymywało rituksymab dożylnie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>, raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie. Terapia była powszechnie dobrze tolerowana, chociaż u 84% chorych stwierdzono działania niepożądane w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni od jego zakończenia. Prawie wszystkie przypadki (97%) dotyczyły objawów w I lub II stopniu nasilenia. U większości chorych (71%) działania niepożądane (zwykle w stopniu I lub II) wystąpiły podczas pierwszego podania leku. U 55% pacjentów nie obserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych podczas kolejnych (2–4) infuzji (ryc. 1) [13]. Zespół związany z infuzją pojawiał się zwykle podczas kilku pierwszych godzin od rozpoczęcia podawania rituksymabu. Powszechnymi objawami były: przejściowa gorączka, dreszcze, nudności, astenia i ból głowy. Sporadycznie obserwowano łagodny spadek ciśnienia tętniczego, kurcz oskrzeli, nieżyt nosa, świąd skóry, wysypkę, pokrzywkę, zaczerwienienie skóry (naczynioruchowe) i obrzęki naczyń pochodne. Małopłytkowość i neutropenię, zwykle o charakterze przejściowym (o różnym nasileniu), zgłaszano u mniej niż odpowiednio 9% i 14% chorych. Powikłania infekcyjne wystąpiły u 30% chorych, ale tylko u 6 pacjentów (4%), zakwalifikowano je jako stopień III.

Powtarzane podawanie rituksymabu może istotnie wydłużyć czas trwania remisji, nie wpływając na tolerancję [14–19]. W jednym z badań 62 chorych z chłoniakiem złośliwym o niskim stopniu złośliwości otrzymywało rituksymab w leczeniu początkowym, a następnie przez 24 miesiące prowadzono leczenie podtrzymujące. Zdarzenia niepożądane ograniczały się do typowych objawów związanych z infuzją leku, tylko u 2 pacjentów (3%) po pierwszej infuzji wystąpiły odwracalne działania niepożądane III lub IV stopnia [14]. Toksyczność leczenia podtrzymującego była rzadsza niż w leczeniu początkowym i nie obserwowano więcej objawów w stopniu III lub IV. Nie było również oportunistycznych infekcji i nie występowały przypadki mielosupresji w stopniu III lub IV [15].

Dobrą tolerancję leczenia potwierdzono w kolejnym badaniu, w którym rituksymab stosowano jako pierwszą linię leczenia oraz w leczeniu podtrzymującym (ponad 24 miesiące) u 44 chorych: z B-CLL (n = 39) oraz chłoniakami z małych limfocytów (n = 5). Tylko u 2 pacjentów (5%) podczas pierwszego wlewu odnotowano objawy związane z infuzją leku w stopniu III–IV, nie stwierdzono działań niepożądanych stopnia III–IV podczas leczenia podtrzymującego. Nie zaobserwowano również infekcji oportunistycznych lub przypadków mielosupresji i u żadnego z pacjentów nie przerwano badania z powodu zdarzeń niepożądanych [16]. Również opublikowane wyniki grupy Nordic potwierdziły dobrą tolerancję leczenia: w grupie 24 intensywnie leczonych chorych z B-CLL działania niepożądane III



**Rycina 1.** Występowanie związanych z infuzją zdarzeń niepożądanych w kluczowym badaniu rituksymabu u chorych z nawrotowymi i opornymi chłoniakami nieziarniczymi o niższym stopniu złośliwości, zależnie od liczby infuzji [13]. Przedrukowano za zgodą *The American Society of Clinical Oncology*

**Figure 1.** Incidence of treatment-related adverse events in the pivotal study of rituximab in relapsed and refractory indolent NHL, stratified by infusion number [13]. Reprinted with permission from the American Society of Clinical Oncology

stopnia wystąpiły tylko u 1 osoby, nie obserwowano toksyczności w stopniu IV [17].

Ghielmini i wsp. ocenili przedłużone leczenie rituksymabem u chorych z chłoniakiem grudkowym, którzy odpowiedzieli na leczenie lub osiągnęli stabilizację choroby podczas standardowej terapii rituksymabem [18]. Pacjentów zakwalifikowano do grupy, która nie otrzymywała dalszego leczenia (n = 78), lub do grupy, w której wydłużono podawanie rituksymabu (375 mg/m<sup>2</sup> co 2 miesiące, łącznie 4 podania) (n = 73). Przedłużone leczenie rituksymabem było dobrze tolerowane; tylko u 2 pacjentów (3%) stwierdzono ciężką infekcję, a u 1 pacjenta wystąpiła agranulocytoza. U wszystkich 137 chorych późna toksyczność oceniana po roku wynosiła 7% w obu ramionach (5 przypadków infekcji, 2 leukocytopenii i 1 bezobjawowej neutropenii). Także Hochster i wsp. podczas 2-letniego leczenia podtrzymującego rituksymabem podawanym po indukcyjnej chemioterapii według schematu CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) nie stwierdzili obecności większych objawów toksycznych [19].

Podsumowując, monoterapia rituksymabem (375 mg/m<sup>2</sup> raz na tydzień, przez 4 kolejne tygodnie) jest dobrze tolerowana, a wydłużenie leczenia tym preparatem w monoterapii ma prawdopodobnie ten sam doskonały profil bezpieczeństwa jak standardowy program. Kolejne szczegóły przedstawiono w dalszej części artykułu.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych III lub IV stopnia w randomizowanym badaniu zastosowania leczenia rituksymabem plus CHOP vs. CHOP u chorych z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B w starszym wieku [22]

Table 1. Incidence of grade 3/4 adverse events in a randomised study of rituximab plus CHOP vs. CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma [22]

	Liczba pacjentów leczonych CHOP (%)	Liczba pacjentów leczonych R-CHOP (%)
Jakiegokolwiek zdarzenie III lub IV stopnia, wliczając infekcje II stopnia	145 (74,0)	159 (78,7)
<b>Infekcje</b>		
Zapalenie oskrzeli	16 (8,2)	22 (10,9)
Infekcja dróg moczowych	17 (8,7)	19 (9,4)
Zapalenie płuc	13 (6,6)	10 (5,0)
Gorączka neutropeniczna	47 (24,0)	45 (22,3)
<b>Zaburzenia układu oddechowego</b>		
Duszność	6 (3,1)	16 (7,9)
Kaszel	6 (3,1)	8 (4,0)
Nieżyt nosa	5 (2,6)	1 (0,5)
<b>Objawy ogólne i objawy miejscowe</b>		
Gorączka	32 (16,3)	26 (12,9)
Zmęczenie	13 (6,6)	8 (4,0)
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	10 (5,1)	10 (5,0)
<b>Zaburzenia przewodu pokarmowego</b>		
Wymioty	12 (6,1)	8 (4,0)
Ból brzucha	7 (3,6)	12 (5,9)

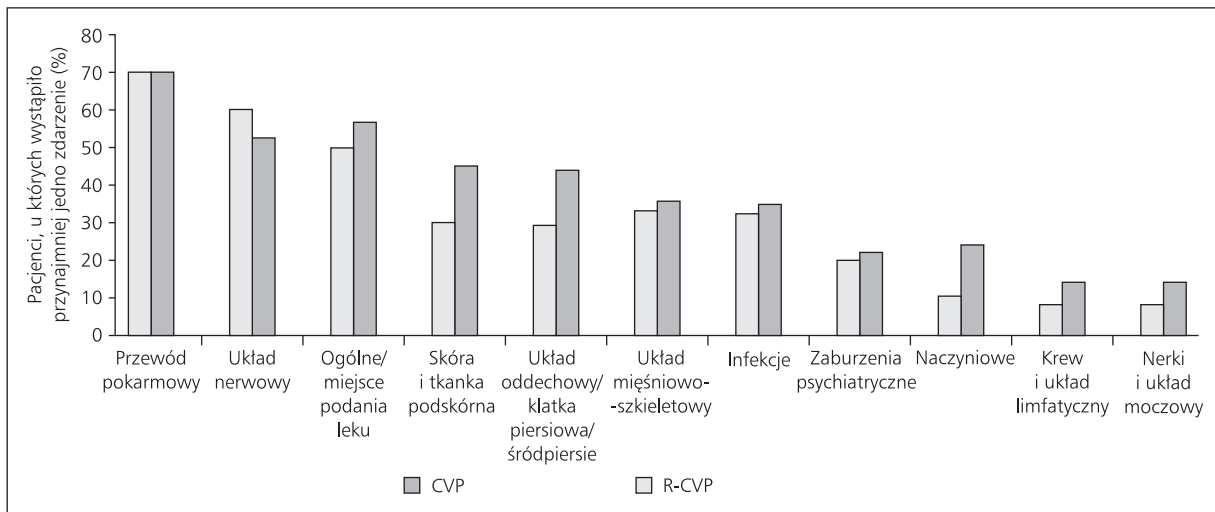
CHOP — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon; R-CHOP — CHOP wraz z rituksymabem

## Rituksymab w połączeniu z chemioterapią

Rituksymab łączono z wieloma czynnikami chemioterapeutycznymi, wykorzystując różne mechanizmy działania tego leku i chemioterapii, synergistyczną aktywność wykazaną *in vitro* [20–22] oraz minimalne nakładanie się toksyczności. Oceniając w małej grupie (40 chorych z chłoniakami o niższym stopniu złośliwości) rituksymab w połączeniu ze standardowo dawkowanym CHOP jako terapię początkową, uzyskano wskaźnik odpowiedzi bliski 100%, z medianą czasu do progresji choroby wynoszącą prawie 7 lat [23–24]. Objawy związane z infuzją leku wystąpiły u 19% pacjentów; wszystkie I–II stopnia ciężkości, u większości podczas pierwszego podania. Dołączenie rituksymabu do schematu chemioterapii CHOP nie zwiększyło w istotny sposób toksyczności tego leczenia.

Specjaliści z *Groupe d'Etudes Des Lymphomes De l'Adulte* (GELA) porównali rituksymab stosowany łącznie

z CHOP (R-CHOP) z samą CHOP u chorych w starszym wieku z agresywnymi chłoniakami, wykazując statystycznie wyższe korzyści w przeżyciu chorych otrzymujących R-CHOP [25]. Nie odnotowano natomiast pomiędzy tymi dwoma ramionami większych różnic dotyczących toksyczności lub częstości ciężkich infekcji (tab. 1). Zdarzenia niepożądane III lub IV stopnia związane z infuzją rituksymabu zaobserwowano u 19 chorych (9%); najczęstsze były objawy ze strony układu oddechowego (z kurczem oskrzeli lub bez niego), dreszcze, gorączka i hipotensja. We wszystkich przypadkach objawy ustępowały po zwolnieniu lub zatrzymaniu wlewu, u wszystkich chorych można było przeprowadzić kolejne cykle R-CHOP bez nawrotu ciężkich objawów związanych z infuzją. Częstość neutropenii III lub IV stopnia była nieznacznie wyższa w grupie R-CHOP (97% vs. 88%), ale nie spowodowało to znaczących różnic w częstości infekcji w stopniu II–IV (45% dla R-CHOP vs. 41% dla CHOP). Częstość występowania zakażenia wirusem półpaśca (*herpes zoster*)



**Rycina 2. Występowanie zdarzeń niepożądanych w poszczególnych układach stwierdzane u chorych leczonych CVP vs. R-CVP [26]**

**Figure 2. Incidence of adverse events by body system observed in patients treated with CVP or with R-CVP [26]**

w stopniu II–IV była wyższa w grupie R-CHOP (4,5%) niż w grupie CHOP (1%), u 7 chorych spośród całkowitej liczby 9 przypadków w grupie z R-CHOP zakażenie wystąpiło w fazie leczenia [8].

W jednym z ostatnich badań porównywano chemioterapię CVP z rituksymabem (R-CVP) z chemioterapią CVP u wcześniej nieleczonych chorych z chłoniakami grudkowym i w III lub IV stopniu zaawansowania [26]. U pacjentów leczonych R-CVP wykazano wyższy wskaźnik odpowiedzi i znacząco wyższą medianę czasu do progresji choroby w porównaniu z pacjentami leczonymi jedynie CVP (26 miesięcy vs. 7 miesięcy;  $p < 0,0001$ ). Terapia R-CVP była dobrze tolerowana, a działania niepożądane obserwowane w tym skojarzeniu były podobne do obserwowanych w przypadku CVP, z wyjątkiem kilku łagodnych i umiarkowanych objawów związanych z infuzją rituksymabu oraz częstszego występowania neutropenii III lub IV stopnia, bez zwiększenia ryzyka infekcji (ryc. 2). Rituksymab był także kojarzony z analogiem puryn — fludarabiną [27–30] — oraz pentostatyną [31]. *In vitro* wykazano synergizm pomiędzy rituksymabem a fludarabiną [32]. Co ważne, poza neutropenią, nie stwierdzono sumowania się innych działań niepożądanych (patrz poniżej).

Połączenie rituksymabu z fludarabiną oceniano u chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym [27]. Niespodziewana hematologiczna toksyczność stwierdzana u pierwszych 10 pacjentów spowodowała wprowadzenie zmian w projekcie badania: przerwano profilaktykę trimetoprimem w połączeniu z sulfametoksazolem, dawkę fludarabiny w przypadku przedłużającej się cytopenii zmniejszono o 40% i nie stosowano

czynników wzrostu w profilaktyce. U następnych 20 chorych leczonych zgodnie z poprawionym protokołem profil toksyczności hematologicznej był bardziej możliwy do zaakceptowania, chociaż przejściowa neutropenia IV stopnia wystąpiła u 7 chorych, a 4 z nich wymagało krótkiego stosowania czynnika stymulującego wzrost koloni granulocytarnych.

Rituksymab oceniono także w połączeniu ze schematem fludarabina/mitoksantron/deksametazon (FMD) u chorych z dotychczas nieleczonym chłoniakiem grudkowym [33, 34] oraz schematem fludarabina/cyklofosfamid/mitoksantron (FCM) u chorych z opornym lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym lub chłoniakiem z komórek płaszczka [35]. W wypadku rituksymabu podawanego równocześnie z FMD odnotowano lepszą kliniczną odpowiedź w porównaniu z FMD z następnym podaniem rituksymabu — ocena dotyczyła 5-letniego przeżycia. Odsetek chorych, u których utrzymywała się odpowiedź na leczenie, wynosił odpowiednio 70,4% vs. 44,2% ( $p = 0,009$ ) [34]. Mimo że kosztem leczenia była większa częstość występowania neutropenii (27% vs. 19%) [33], w obu ramionach obserwowano porównywalnie niewielką częstość występowania infekcji (we wszystkich stopniach) (9% vs. 12%) [33]. W terapii R-FCM, bez zwiększenia toksyczności leczenia, uzyskano znamienne wyższy wskaźnik odpowiedzi (82%) w porównaniu z samą FCM (61%,  $p < 0,007$ ). Częstość zdarzeń niepożądanych była podobna w obu podgrupach: mielosupresja III lub IV stopnia wystąpiła po 40% wszystkich cykli leczenia w każdej podgrupie badanych, jednak ciężkie powikłania infekcyjne były rzadkie — odnotowano je tylko po 1,5% cykli leczenia w każdym ramieniu [35].

Powyższe wyniki wskazują, że rituksymab można stosować w połączeniu z różnymi schematami chemioterapii, które nie zwiększają w istotny sposób toksyczności tego leczenia. Mimo że w większości badań dołączenie rituksymabu do chemioterapii wiązało się z większą częstością występowania neutropenii, nie przekładało się to na zwiększenie ryzyka infekcji.

### Rituksymab w połączeniu z immunoterapią

Rituksymab, na podstawie racjonalnych przesłanek, kojarzono z czynnikami modulującymi odpowiedź immunologiczną, między innymi z interferonem alfa (IFN- $\alpha$ ) [36–39], interleukiną 2 (IL-2) [40, 41], IL12 [42] oraz czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) [43]. Do mechanizmów, dzięki którym modulatory immunologiczne mogą zwiększać skuteczność rituksymabu, należą wzmocnienie ekspresji CD20, zwiększenie gęstości receptora dla fragmentu Fc przeciwciała na komórkach efektorowych oraz zwiększenie liczby komórek efektorowych [44]. W badaniu rituksymab plus IFN- $\alpha$  u 38 chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem o niskim stopniu złośliwości nie stwierdzono nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych. Większość (54%) działań niepożądanych przypisywano leczeniu IFN- $\alpha$ , a tylko 8% terapii skojarzonej. Hematologiczny i immunologiczny profil toksyczności tej kombinacji nie różnił się znacząco od obserwowanego w badaniach rituksymabu w monoterapii [36]. Wyniki tych badań potwierdzono w dwóch innych badaniach rituksymabu z IFN- $\alpha$ : połączenie było dobrze tolerowane, a występujące zdarzenia niepożądane kwalifikowano jako stopień łagodny i umiarkowany [37–39].

W badaniu, w którym stosowano skojarzenie w immunoterapii rituksymabu z IL-2, objawy związane z infuzją stwierdzono u wszystkich 20 chorych podczas pierwszego podania rituksymabu, ale tylko u 1 chorego w stopniu III. Podczas następnych infuzji nie odnotowano działań niepożądanych [40]. W badaniu I fazy oceniającym skojarzenie rituksymabu z podskórnie podawaną IL-2 wykazano, że połączenie to nie tylko było bezpieczne, ale również wykazało obiecującą skuteczność [41]. W pilotażowym badaniu rituksymabu z G-CSF połączenie było dobrze tolerowane, a zdarzenia niepożądane były podobne do obserwowanych w monoterapii rituksymabem [43]. Wzmocnienie skuteczności rituksymabu przez dołączenie terapii cytokinami jest prawdopodobnie dobrze tolerowane i nie zaostża w istotny sposób reakcji związanych z infuzją. W celu wyboru optymalnego schematu terapii skojarzonej rituksymabem i innymi immunomodulatorami prowadzi się dalsze badania.

### Rituksymab w transplantacji

Wysokodawkowa terapia z następczym przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (ASCT, *autologous stem cell transplantation*) jest potencjalnie metodą prowadzącą do wyleczenia u młodszych pacjentów z nawrotowym chłoniakiem o wyższym stopniu złośliwości. Trwają także badania oceniające jej zastosowanie w chłoniakach o niskim stopniu złośliwości. Jednak u 40–70% chorych dochodzi do wznowy choroby zasadniczej z powodu resztkowego guza lub w wyniku zanieczyszczenia komórkami nowotworowymi przeszczepianych preparatów komórek progenitorowych [45]. W oczyszczaniu materiału przeszczepu w celu zminimalizowania ryzyka reinfuzji komórek nowotworowych stosuje się liczne strategie prowadzące do eradykacji komórek nowotworowych *in vivo* lub *in vitro*. Stosowanie rituksymabu w procesie oczyszczania *in vivo* obejmuje jego podanie pacjentowi przed mobilizacją komórek pnia i/lub w jej trakcie. Wielu badaczy wykazało, że rituksymab jest skuteczny w oczyszczaniu materiału zebranego do przeszczepu i nie wpływa niekorzystnie na wydajność komórek pnia lub samo wszczepienie [46–53]. Nie udokumentowano znamienych niepożądanych reakcji klinicznych.

Kolejnym zagadnieniem jest zastosowanie rituksymabu w potransplantacyjnej konsolidacji lub leczeniu podtrzymującym. Badanie LNH98-B3 GELA ocenia terapię konsolidującą rituksymabem (4-krotne, cotygodniowe podanie rituksymabu, które rozpoczęto 2 miesiące po wysokodawkowanej chemioterapii z ASCT) vs. brak leczenia po autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u chorych z chłoniakami z dużych komórek B, z czynnikami wysokiego ryzyka. Pośrednia analiza oceniająca 353 infuzje rituksymabu nie wykazała klinicznie istotnej toksyczności poza dwoma przypadkami skutecznie leczonego zakażenia wirusem półpaśca [54].

Horwitz i wsp. donieśli ostatnio o zastosowaniu 2 kursów rituksymabu jako konsolidacji po wysokodawkowej chemioterapii i ASCT w agresywnych chłoniakach [55]. Chorzy otrzymali 2 kursy rituksymabu, po 4 podania raz w tygodniu, z pierwszym kursem rozpoczynającym się 6 tygodni po ASCT i drugim — 6 miesięcy po ASCT. Najczęstszym objawem toksyczności była neutropenia, która we wszystkich przypadkach ustąpiła spontanicznie w ciągu 7 dni lub po 2–4 dniach stosowania G-CSF, nie powodując poważnych infekcji. Istotną toksyczność związaną z infuzją stwierdzono tylko u 1 pacjenta. Strategia połączenia oczyszczania z komórek nowotworowych przed ASCT z konsolidacją terapii mającą na celu usunięcie minimalnej choroby resztkowej po ASCT charakteryzowała się skutecznością i dobrą tolerancją [56–58]. Skuteczność i bezpieczeństwo rituksymabu jako metody oczyszczania *in vivo* i terapii podtrzymującej po autologicznym przeszczepieniu szpiku ocenia się także u chorych z nawrotowym chłoniakiem grudkowym w trwają-

cym randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez *European Bone Marrow Transplantation Group* (EBMT). Kewalramani i wsp. oceniali, czy dołączenie rituksymabu do schematu ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) poprawia odsetek pełnych remisji u chorych z nawrotem agresywnych chłoniaków, u których rozważano wykonanie ASCT [59]. Schemat R-ICE indukował wysoki odsetek pełnych remisji (53% w porównaniu z 27% po zastosowaniu ICE w grupie kontrolnej,  $p < 0,01$ ) i był dobrze tolerowany. Gorączkę neutropeniczną stwierdzono tylko w 7,5% cykli, znacznie rzadziej podczas stosowania innych, powszechnych schematów drugiego rzutu, w którym występowała w 30–65% przypadków [60–62]. We wcześniejszym badaniu oceniającym zastosowanie schematu ICE u chorych z nieziarniczymi chłoniakami złośliwymi, u których planowano wykonanie transplantacji neutropenia IV stopnia wystąpiła w 13% cykli i zwykle trwała tylko 2–4 dni [63]. Co ważne, dołączenie rituksymabu do schematu ICE nie zmniejsza wydajności komórek pnia, nie wpływa niekorzystnie na wszczepienie komórek pnia i nie opóźnia regeneracji komórek krwi po ASCT. Prowadzi się kolejne randomizowane, kontrolowane badania w celu określenia optymalnego dawkowania i schematu podawania rituksymabu w przypadku transplantacji.

### Rituksymab w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo rituksymabu w ciężkim RA oceniano ostatnio w badaniu kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby [64]. Grupę 161 chorych zaklasyfikowano do 4 ramion badania: metotreksat (plus placebo cyklofosfamidu i rituksymabu), rituksymab (plus placebo metotreksatu i cyklofosfamidu), rituksymab plus metotreksat (plus placebo cyklofosfamidu) lub rituksymab plus cyklofosfamid (plus placebo metotreksatu). Dawkowanie rituksymabu obejmowało 2 infuzje po 1000 mg podawane w odstępie 2 tygodni. Wszyscy chorzy otrzymali również 17-dniowy kurs kortykosteroidów zawierający metylprednizolon w dawce 100 mg podawany dożylnie przed infuzją rituksymabu lub cyklofosfamidu (lub ich placebo), razem z 60 mg na dobę doustnego prednizolonu w 2. dniu oraz w dniach 4.–7. i 40 mg na dobę w dniach 8.–14.

Profil zdarzeń niepożądanych u chorych z RA otrzymujących rituksymab był podobny do stwierdzanego w badaniach onkologicznych, ale ogólnie ich częstość była znacznie niższa, a przebieg łżejszy. Zdarzenia niepożądane związane z drugą infuzją nie różniły się znacząco pomiędzy grupami otrzymującymi placebo i rituksymab. Mniejsza częstość i mniejsze nasilenie działań niepożądanych u chorych z RA można wytłumaczyć brakiem zespołu uwalniania cytokin związanego z lizą komórek

guza, obserwowanego u chorych z rozrostami B-komórkowymi. Ponadto chorzy z RA otrzymywali również steroidy i inne leki immunosupresyjne.

### Reakcje niepożądane związane z infuzją leku

Terapeutycznemu podaniu przeciwciał monoklonalnych towarzyszy zwykle charakterystyczny zespół objawów. Jak już wspomniano, wczesne doświadczenia z rituksymabem w kluczowym badaniu u chorych z nieziarniczymi chłoniakami ujawniły charakterystyczny zespół związany z infuzją leku, występujący zwykle kilka godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji [13, 65]. Najczęstszym objawem zespołu związanego z infuzją był zespół paragrypowy (gorączka, dreszcze i bóle mięśniowe). Rzadziej występują: hipotonia, kurcz oskrzeli, świąd i zacerwienie skóry. Uwalnianie cytokin, zgodnie z wynikami niektórych badań, może być częściowo odpowiedzialne za objawy związane z infuzją obserwowane u niektórych pacjentów otrzymujących rituksymab. Stężenie cytokin zapalnych: czynnika nekrotyzującego guza (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*), interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) oraz interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) wzrasta znacząco podczas podawania rituksymabu w porównaniu z pomiarami wyjściowymi [66]. Podobny wzrost stężenia cytokin obserwowano po infuzji różnych innych przeciwciał monoklonalnych, między innymi OKT3 [67] i alemtuzumabu [68].

Wczesne doniesienia o stosowaniu rituksymabu u chorych z dużą liczbą krążących komórek nowotworowych wskazywały, że ta grupa pacjentów może się charakteryzować większym ryzykiem ciężkich objawów związanych z infuzją [69–71]. Jednak nie potwierdzono tego w kolejnych badaniach klinicznych u chorych z B-CLL oraz chłoniakiem z małych limfocytów (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) [16, 29, 72]. W badaniu ze zwiększeniem dawki rituksymabu u chorych z B-CLL ( $n = 40$ ), podczas podawania pacjentom dawek wzrastających aż do 2250 mg/m<sup>2</sup> ciężką reakcję związaną z infuzją stwierdzono tylko u 1 chorego (2%). Nie zaobserwowano korelacji między liczbą krwinek białych a występowaniem objawów związanych z infuzją [72].

Hainsworth i wsp. stosowali rituksymab jako pierwszą linię leczenia i terapię podtrzymującą u chorych z B-CLL ( $n = 39$ ) lub SLL ( $n = 5$ ). U 15 z tych pacjentów liczba krwinek białych była wyższa niż 50 x 10<sup>9</sup>/l. Działania niepożądane I–II stopnia związane z infuzją były stosunkowo częste podczas pierwszego wlewu, ale rzadko powracały podczas kolejnych infuzji. U 2 chorych (5%) podczas pierwszego podania leku wystąpiły objawy reakcji związanej z infuzją w III–IV stopniu nasilenia, ale podczas ponownego podania leku nie obserwowano takiej reakcji. W innym badaniu obejmującym objawowych, dotychczas nieleczonych pacjentów z B-CLL chorych losowo przydzielono

do grupy leczonej z zastosowaniem 6-miesięcznego kursu fludarabiny z równoczesnym podawaniem rituksymabu, a następnie (po 2 miesiącach przerwy) do trwającej 4 tygodnie konsolidacji rituksymabem (n = 51) lub do grupy leczonej sekwencyjnie fludarabiną w monoterapii z podaną 2 miesiące później konsolidacją rituksymabem (n = 53) [29]. U wszystkich pacjentów otrzymujących równoczesne leczenie rituksymabem i fludarabiną wystąpiły objawy związane z infuzją podczas pierwszego wlewu. Większość obserwowanych objawów była w I lub II stopniu ciężkości. Reakcje niepożądane podczas drugiej infuzji wystąpiły tylko u 2 chorych (4%), u żadnego z tych pacjentów nie obserwowano działań niepożądanych podczas konsolidacji terapii. Interesujące, że nie odnotowano korelacji pomiędzy liczbą krwinek białych a występowaniem działań niepożądanych związanych z infuzją. W rzeczywistości mediana liczby krwinek białych u pacjentów, u których obserwowano III–IV stopień toksyczności związanej z infuzją, wynosiła  $70,4 \times 10^9/l$  vs.  $90,4 \times 10^9/l$  dla pozostałych pacjentów. U chorych otrzymujących sekwencyjny schemat działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano tylko u 5 chorych (9%) podczas konsolidacji rituksymabem. W tej grupie tylko u 1 chorego (2%) stwierdzono III stopień toksyczności po pierwszej dawce rituksymabu.

### Ciężkie działania niepożądane związane z infuzją

#### Zespół uwolnienia cytokin

U około 10% pacjentów otrzymujących rituksymab występuje zwykle podczas pierwszej infuzji leku spadek ciśnienia tętniczego i kurcz oskrzeli, które mogą prowadzić do duszności i hipoksji. Sporadycznie stwierdzano ciężkie objawy tego zespołu z obecnością nacieków płucnych, ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), zawału serca, migotania komór i wstrząsu kardiogenego. Prawdopodobnie objawy te mogą występować w wyniku masywnego uwolnienia cytokin w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych po dopuszczeniu leku do leczenia wskazują, że działania niepożądane związane z infuzją leku są śmiertelne tylko u bardzo małego odsetka chorych (0,04–0,07%) [73] (ryc. 3).

#### Reakcje nadwrażliwości

Reakcja anafilaktyczna i inne reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu rituksymabu opisywano sporadycznie [8, 9]. W przeciwieństwie do ciężkiego zespołu uwolnienia cytokin prawdziwe reakcje nadwrażliwości typowo występują w ciągu kilku minut od rozpoczęcia podawania leku. Kliniczne objawy anafilaksji mogą się objawiać podobnie do klinicznej manifestacji zespołu uwolnienia cyto-

kin. Objawy przypisywane reakcji nadwrażliwości zgłaszano znacznie rzadziej niż te, które przypisywano zespołowi uwolnienia cytokin [8].

#### Zespół lizy guza

Zespół lizy guza jest skutkiem nagłego rozpadu komórek, głównie nowotworowych, i w konsekwencji uwolnienia wewnątrzkomórkowych składników do krążenia systemowego, co prowadzi do zaburzeń elektrolitowych i metabolicznych. Są to zwykle hiperurykemia, hiperkaliemia, hiperfosfatemia i hipokalcemia. Zespół lizy guza po chemioterapii obserwowano najczęściej u chorych z chłoniakami o wyższym stopniu złośliwości, ostrą i przewlekłą białaczką i rzadko u chorych z guzami litymi [75]. Pewne typy chemioterapii i immunoterapii częściej wywołują zespół lizy guza — są to między innymi cisplatylna, fludarabina, kladribina i interferon  $\alpha$  [74].

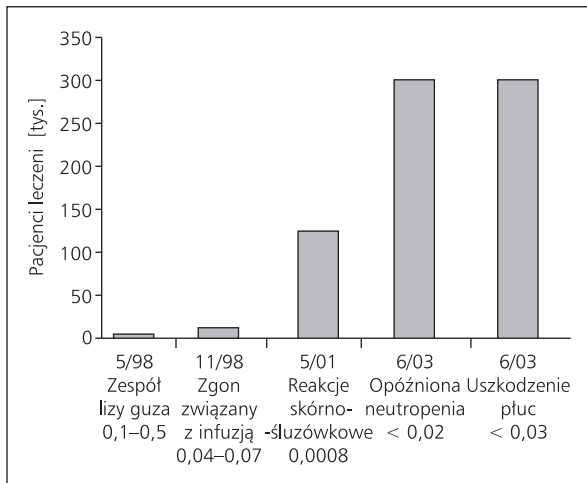
Zespół lizy guza stwierdzano także po podaniu rituksymabu, zwłaszcza u chorych z dużą masą guza i/lub krążącymi komórkami guza. Byrd i wsp. [70] opisał 3 przypadki chorych z objawami charakterystycznymi dla zespołu lizy guza. U innych pacjentów obserwowano inne zaburzenia świadczące o szybkiej destrukcji komórek guza, na przykład hipokalcemię i zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). Zespół lizy guza obserwowany po podaniu rituksymabu jest nieco inny niż ten, który stwierdzano u chorych z B-CLL po leczeniu fludarabiną [76] i u pacjentów z chłoniakami złośliwymi o wyższym stopniu złośliwości [77]. U pacjentów z rozwijającym się zespołem rozpadu guza po podaniu fludarabiny typowo stwierdzano odchylenia w badaniach laboratoryjnych kilka dni później, bez towarzyszącej płucnej i płytkowej toksyczności [76]. Zespół rozpadu guza u chorych na chłoniaki o wyższym stopniu złośliwości przebiega z charakterystycznymi zaburzeniami elektrolitowymi i niewydolnością nerek, czasami wymagającą dializy [77].

U chorych otrzymujących rituksymab występują tylko niektóre typowe składowe zespołu lizy guza, zwykle z towarzyszącym ciężkim zespołem uwolnienia cytokin, a istoty zespołu lizy guza nadal do końca nie scharakteryzowano. Sporadycznie opisywano późne następstwa zespołu lizy guza i zespołu uwalniania cytokin, takie jak śródmiąższowe zapalenie płuc. W badaniach klinicznych wykonanych po wprowadzeniu leku na rynek częstość występowania zespołu lizy guza po podaniu rituksymabu oceniono na 0,1–0,15% [73] (ryc. 3).

### Postępowanie u chorych z zespołem objawów związanych z infuzją

Premedykację składającą się z paracetamolu (acetaminofen) i leków przeciwhistaminowych (np. difenhy-





**Rycina 3. Pomarketingowe doświadczenia bezpieczeństwa stosowania rituksymabu**

**Figure 3. Postmarketing safety experience with rituximab**

dramina) powinno się podawać przed każdą infuzją rituksymabu. Premedykację z zastosowaniem kortykosteroidów powinno się rozważyć u chorych z wysokim ryzykiem objawów związanych z infuzją [8, 9]. Pacjenci, u których występują łagodne lub umiarkowane objawy, takie jak: gorączka, dreszcze, ból głowy, nieżyt nosa, i świąd skóry, zwykle dobrze odpowiadają na zmniejszenie szybkości infuzji. Inni chorzy do ustąpienia objawów wymagają zastosowania leków przeciwgorączkowych, antyhistaminowych oraz steroidów. Szybkość infuzji można ponownie zwiększyć po zmniejszeniu objawów.

W przypadku ciężkiej reakcji podczas terapii rituksymabem, szczególnie ciężkiej duszności, kurczu oskrzeli lub hipotonii, infuzję należy natychmiast przerwać. Leczenie wspomagające powinno się wdrożyć w zależności od wskazań medycznych. U tych chorych może być konieczne zastosowanie tlenu, leków rozszerzających oskrzela, dożylnego nawodnienia, leków wazopresyjnych i steroidów. Pacjentów powinno się następnie ocenić pod względem obecności w badaniach laboratoryjnych cech zespołu lizy guza (patrz wyżej) lub nacieków płucnych w badaniu RTG klatki piersiowej. Powinno się skorygować wszystkie zaburzenia elektrolitowe, należy też monitorować funkcję nerek i bilans płynowy. Jeżeli istnieją wskazania, należy rozpocząć leczenie wspomagające, takie jak dializa. Po wystąpieniu ciężkiego zespołu objawów związanych z infuzją nie wolno ponownie podawać rituksymabu, do czasu aż wszystkie objawy całkowicie ustąpią i wykluczy się zespół lizy guza i nacieki w płucach. Infuzję rituksymabu powinno się podjąć na nowo, stosując zmniejszony przepływ (nie szybszy niż 50% poprzedniej prędkości). Jeżeli u chorego ponownie rozwinie się ciężka reakcja, w każdym indywidual-

nym przypadku powinno się poważnie rozważyć decyzję o zakończeniu leczenia.

Chorzy z wysokim ryzykiem zespołu związanego z infuzją powinni być dobrze nawodnieni, a odpowiednie badania laboratoryjne należy monitorować. Pacjenci z B-CLL powinni otrzymywać allopurinol przez pierwsze 7–10 dni terapii oraz powinni pić większą ilość płynów w nocy przed leczeniem. Chorzy, u których zespół lizy guza rozwinie się po pierwszej dawce rituksymabu, mogą zwykle bezpiecznie otrzymywać kolejne dawki, ponieważ u większości pacjentów masa guza jest mniejsza już po pierwszej infuzji, a u chorych z B-CLL liczba krążących komórek białaczkowych jest zredukowana [70]. Jak już wspomniano, zespół lizy guza należy wykluczyć u każdego chorego, u którego wystąpią objawy ciężkiej reakcji związanej z infuzją. Należy skontrolować elektrolity, a jeżeli zajdzie konieczność, powinno się wdrożyć terapię wspomagającą.

Chorzy w starszym wieku charakteryzują się prawdopodobnie większym ryzykiem ciężkiego zespołu związanego z infuzją [66]. Nadzorem należy także objąć pacjentów w złym stanie ogólnym otrzymujących rituksymab [78]. Osoby z obciążeniami kardiologicznymi lub płucnymi wymagają wnikliwego monitorowania, a także rozważenia zmniejszenia szybkości wlewu i/lub frakcjonowania dawek rituksymabu. Zmniejszenie szybkości wlewu powinno się również zalecać u chorych z dużą liczbą krążących komórek nowotworowych.

## Hematologiczne działania niepożądane

W najważniejszym badaniu dotyczącym rituksymabu w monoterapii hematologiczne odchylenia stwierdzono u niewielkiej liczby pacjentów; miały one zwykle charakter łagodny i odwracalny. Małopłytkowość i neutropenia III lub IV stopnia ciężkości wystąpiły odpowiednio u 1,7% i 4,2% chorych, a ciężka niedokrwistość u 1,1% pacjentów [13]. Wyniki te kontrastują ze stosunkowo wysoką częstością neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości występującą podczas terapii z analogami puryn lub chemioterapii skojarzonej [79, 80].

Połączenie rituksymabu z chemioterapią nie zwiększyło w istotny sposób toksyczności hematologicznej chemioterapii, mimo że wspomagające leczenie porofilaktyczne może być niezbędne szczególnie podczas stosowania rituksymabu z fludarabiną (patrz poniżej). W badaniu R-CHOP vs. CHOP mediana nadiru liczby neutrocytów była podobna w obu grupach i podobny odsetek pacjentów w każdej grupie wymagał leczenia G-CSF [25]. Częstość neutropenii w III lub IV stopniu była nieznacznie wyższa w grupie R-CHOP (97% vs. 88%), ale nie spowodowało to istotnej różnicy w częstości infekcji w stopniach 2–4 (45% w grupie R-CHOP vs. 41% w grupie CHOP).

Częstość małopłytkowości wynosiła 15% dla CHOP i 16% dla R-CHOP, a ciężką niedokrwistość stwierdzono u 19% i 14% pacjentów odpowiednio w grupie chorych otrzymujących CHOP i R-CHOP. Czas powrotu do prawidłowych parametrów był porównywalny w obu grupach [8]. Ponieważ rituksymab wykazuje korzystny profil hematologiczny, można go bezpiecznie łączyć z czynnikami mielosupresyjnymi. Jednak kiedy stosowano go w połączeniu z fludarabiną u chorych na chłoniaki o niższym stopniu złośliwości, dostosowanie protokołu było niezbędne dla zmniejszenia hematologicznej toksyczności [27]. U chorych z dotychczas nieleczoną B-CLL, u których stosowano w pierwszej linii terapii 6 cykli FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rituksymab) [81], neutropenię IV stopnia stwierdzono w 20% cykli, a małopłytkowość III lub IV stopnia tylko w 4% cykli. Poważne infekcje nie stanowiły problemu i zaobserwowano je jedynie w 3% cykli.

Po podaniu rituksymabu opisywano wystąpienie opóźnionej neutropenii [82–90]. W jednym z pierwszych przypadków ze zgłoszonej serii opóźniona neutropenia wystąpiła pomiędzy 1. a 5. miesiącem od zastosowania rituksymabu w monoterapii (n = 5) i w skojarzeniu z chemioterapią (n = 3) [83]. Wszystkie epizody rozwinęły się po okresie utrzymywania się prawidłowej liczby neutrocytów lub łagodnej neutropenii w następstwie terapii rituksymabem i utrzymywały się przez od kilku dni do kilku miesięcy, zanim doszło do spontanicznej regeneracji (n = 4) lub normalizacji po podaniu filgrastimu (n = 4). W kolejnej serii przypadków ostra i ciężka neutropenia wystąpiła w okresie 8–23 tygodni po podaniu rituksymabu z powodu chłoniaków nieziarnicznych lub B-CLL [84]. U wszystkich chorych całościowy obraz sugerował immunologiczne podłoże neutropenii. Jak zauważyli autorzy, bezpośredni toksyczny wpływ rituksymabu jest niemożliwy, ponieważ zarówno granulocyty, jak i niezróżnicowane komórki prekursorowe hematopoezy nie mają ekspresji cząsteczki CD20. W tej grupie 7 spośród 8 pacjentów otrzymywało uprzednio terapię mielosupresyjną, między innymi fludarabinę (3 chorych), a 4 pacjentów przeszło transplantację komórek progenitorowych. Tylko 1 chory z chłoniakiem nieziarnicznym otrzymywał rituksymab w monoterapii. Prawdopodobnie odwracalna neutropenia obserwowana w tej grupie pacjentów miała wieloczynnikową etiologię. Warto podkreślić, że u żadnego z pacjentów opóźnionej neutropenii nie towarzyszyły kliniczne powikłania i że ustąpiła ona we wszystkich przypadkach [83, 84]. Ostatnio zgłaszana seria przypadków miała podobny przebieg, kilku autorów wskazywało na wystąpienie neutropenii u pacjentów, którzy otrzymywali rituksymab z wysokodawkową chemioterapią poprzedzającą autologiczną transplantację komórek progenitorowych hematopoezy [85–87]. Wszystkie epizody ustąpiły samoistnie lub odpowiedziały na kilkudniową terapię G-CSF.

Rose i wsp. [88] opisali przypadek agranulocytozy u chorego, który otrzymał wysoką dawkę chemioterapii i dwie dawki rituksymabu z ASCT. Granulocytopenia utrzymywała się mimo dożylnego podania immunoglobulin i czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytarno-makrofagowych (GM-CSF, *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*). Następnie z dobrym efektem zastosowano cyklosporynę. Jest to jedyny zgłoszony przypadek neutropenii, który nie ustąpił samoistnie lub po zastosowaniu czynników wzrostu. To doświadczenie sugeruje, że w przypadku odpornej neutropenii po terapii rituksymabem powinno się rozważyć zastosowanie cyklosporyny.

Przypuszcza się, że przynajmniej za część przypadków neutropenii związanej ze stosowaniem rituksymabu może być odpowiedzialna ekspansja w szpiku kostnym populacji dużych ziarnistych limfocytów T (T-LGL, *T-large granular lymphocytes*) [89], które są znaną przyczyną neutropenii, będącej prawdopodobnie wynikiem sekrecji cząsteczki Fas i Fas ligand, prowadzącej do apoptozy dojrzałych neutrofilii [91]. Ostatnia praca Wenga i wsp. sugeruje korelację pomiędzy pewnymi genotypami polimorfizmu IgG Fc receptora a występowaniem neutropenii po terapii rituksymabem [92]. Autorzy spekulują, że deplecja komórek B może w bezpośredni lub pośredni sposób wpływać na produkcję cytokin, prowadząc do neutropenii [92]. Wyjaśnienie tych mechanizmów wymaga dalszych badań.

Ogólnie późna neutropenia występuje obecnie rzadziej niż u 0,02% wszystkich pacjentów na świecie leczonych rituksymabem [2, 93] (ryc. 3).

W ramach nadzoru nad bezpieczeństwem terapii po wprowadzeniu leku do obrotu sporadycznie zgłaszano wystąpienie czystej aplazji czerwono krwinkowej (PRCA, *pure red cell aplasia*), niedokrwistości hemolitycznej, przedłużającej się pancytopenii oraz hiperplazji szpiku kostnego [8, 9]. Rzadkie występowanie ciężkich cytopenii obserwowane podczas pomarketingowych doświadczeń jest zgodne z wynikami prób klinicznych i stanowi potwierdzenie niewielkiego i łagodniejszego niż standardowo stosowana chemioterapia toksycznego wpływu rituksymabu na hematopoezę. Interesujące jest, że opisano kilka przypadków skutecznego zastosowania rituksymabu w leczeniu czystej aplazji czerwono krwinkowej [94–97].

## Wpływ rituksymabu na układ immunologiczny

### Powikłania infekcyjne

Rituksymab skutecznie niszczy zarówno nowotworowe, jak i nienowotworowe komórki CD20 pozytywne, także prawidłowe komórki B są gwałtownie usuwane po poda-

niu leku [11]. Stężenie prawidłowych obwodowych komórek B pozostaje niskie przez 2–6 miesięcy, wracając do wartości sprzed leczenia w ciągu 12 miesięcy. Mimo tej deplecji komórek B średnie stężenie immunoglobulin w surowicy pozostaje stabilne po zastosowaniu standardowych cykli terapii z rituksymabem (dawka 375 mg/m<sup>2</sup>, 4 podania raz w tygodniu) i nie zwiększa częstości oraz ciężkości przebiegu powikłań infekcyjnych [98].

Podczas przedłużonego stosowania rituksymabu (8 kolejnych cotygodniowych infuzji) leczenie prowadziło do gwałtownej deplecji komórek B (w 4. dniu w większości pacjentów) i powrotu do poziomu wyjściowego w ciągu 6–9 miesięcy po leczeniu [99]. Stężenie immunoglobulin w surowicy krwi (IgG, IgA i IgM) podczas badania pozostało w granicach normy. W badaniu przeprowadzonym przez *Swiss Group for Clinical Cancer Research* (SAKK), porównującym wydłużone leczenie rituksymabem w standardowym schemacie, u wszystkich pacjentów wykazano gwałtowny spadek stężenia komórek B wkrótce po rozpoczęciu terapii rituksymabem, podczas gdy stężenie komórek T pozostało stabilne [18]. U pacjentów zaklasyfikowanych do grupy, która nie otrzymywała dalszego leczenia, stwierdzono normalizację stężenia limfocytów B w ciągu roku, a u pacjentów otrzymujących 4 dalsze pojedyncze infuzje rituksymabu z 2-miesięczną przerwą stężenie komórek B w rok po leczeniu pozostało obniżone ( $p = 0,002$ ), zanim znormalizowało się w dalszej obserwacji. U tych pacjentów także wykazano pewne obniżenie stężenia IgM podczas wydłużonego leczenia (do 86% i 72% wartości wyjściowych odpowiednio w 3 i 12 miesiącu [ $p < 0,05$ ]). Mimo to nie stwierdzono zwiększenia częstości infekcji.

Wspólne wyniki oceniające 356 chorych otrzymujących monoterapię rituksymabem wykazały wystąpienie powikłań infekcji u 30% chorych, z czego u 19% obserwowano infekcje bakteryjne, u 10% — wirusowe, u 1% — grzybicze, a etiologia 6% infekcji była nieznaną. Ciężkie powikłania infekcyjne, wliczając posocznicę, stwierdzono tylko u 1% pacjentów w okresie leczenia i u 2% podczas okresu obserwacji [8]. Ponowne leczenie rituksymabem było dobrze tolerowane i nie wystąpiły objawy, które mogłyby być następstwem niekorzystnych zaburzeń immunologicznych [100, 101]. Nie zaobserwowano skumulowanej toksyczności ani mielosupresji czy infekcji oportunistycznych w II fazie badania obejmującego 44 chorych z CLL lub SLL, otrzymujących 4-tygodniowe kursy rituksymabu w ciągu 6 miesięcy, łącznie 4 kursy. Trzech chorych miało infekcję w III stopniu ciężkości podczas leczenia rituksymabem lub po jego zakończeniu (bakteryjne zapalenie płuc, zakażenie półpaścem i *gastroenterocolitis*, prawdopodobnie o etiologii wirusowej) [16].

Rituksymab stosowany w różnych schematach skojarzonych nie zwiększa w znaczący sposób toksyczności chemioterapii. W III fazie badania porównującego R-CHOP z CHOP częstość występowania infekcji wynosiła 65%

w każdym ramieniu badania [25]. Całkowita częstość infekcji II–IV stopnia była podobna: 45% w grupie R-CHOP i 41% w grupie CHOP. Nie wykazano różnic w częstości występowania infekcji bakteryjnych i grzybiczych pomiędzy tymi ramionami. Jak już wspomniano, wyższe ryzyko neutropenii stwierdzano w wypadku połączenia rituksymabu z fludarabiną, ale nie wpływało to na występowanie ciężkich powikłań infekcyjnych [27]. Sporadycznie ciężkie infekcje wirusowe wystąpiły podczas łącznego stosowania rituksymabu i chemioterapii. Opisano przypadek infekcji parwowirusem z objawami czystej aplazji czerwonych krwinek u kobiety otrzymującej R-CHOP w leczeniu chłoniaka B-komórkowego [102] oraz zakończoną zgonem trzewną infekcją wirusem ospy wietrznej (VZV, *varicella zoster virus*), która wystąpiła u chorego otrzymującego rituksymab w kontynuacji leczenia fludarabiną z powodu wznowy chłoniaka grudkowego [103]. Autorzy zauważyli, że u pacjenta wyniki serologiczne w kierunku VZV podczas badań wykonywanych przed transplantacją były pozytywne, a obserwowana reaktywacja zakażenia VZV wiązała się głównie z zaburzeniami odporności komórkowej z powodu chłoniaka, fludarabiny i kortykosteroidów. Jednak humoralna dysfunkcja będąca efektem podawania rituksymabu mogła ułatwić uogólnienie zakażenia. Opisano również reaktywację zakażenia wirusa B zapalenia wątroby (HBV, *hepatitis B virus*), w tym 1 przypadek śmiertelny po leczeniu rituksymabem i chemioterapią [104, 105]. Profilaktyczne zastosowanie lamiwudyny umożliwiło jednak bezpieczne stosowanie rituksymabu u chorych z HBV [106, 107] i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) [107]. Rituksymab można również bezpiecznie stosować u chorych z wysokim ryzykiem infekcji oportunistycznych z powodu współistniejącej infekcji HIV [108].

Podsumowując, 4 podania rituksymabu w standardowym dawkowaniu powodują typowo deplecję komórek B na 2–6 miesięcy z normalizacją w ciągu 12 miesięcy. Średnie stężenie immunoglobulin w surowicy pozostaje w granicach normy, ale obserwowano również obniżenie stężenia IgM w przypadku przedłużenia terapii. Stężenie komórek T pozostaje niezmiennione, nie zmniejsza się również liczba CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> oraz komórek NK podczas terapii rituksymabem [13], a częstość infekcji oportunistycznych jest mała w przeciwieństwie do głębokiej i długotrwałej limfocytopenii wywoływanej leczeniem analogami puryn [79].

### **Wytwarzanie ludzkich przeciwciał przeciwchimericznych**

Produkcję ludzkich przeciwciał przeciwchimericznych (HACA, *human anti-chimeric antibodies*) obserwuje się rzadko, bez widocznego wpływu na wyniki oraz toksycz-

ność [13, 109]. Maeda i wsp. [109] opisali przypadek chorego z nawrotem chłoniaka z komórek płaszczka, którego skutecznie leczono rituksymabem przez ponad rok, mimo że HACA wystąpiły u niego 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Podczas leczenia rituksymabem zaobserwowano również sporadycznie występujące przypadki choroby posurowiczej i ważna jest świadomość, że to powikłanie może wystąpić [110–112]. U chorych odnotowano objawy, takie jak bóle stawów, złe samopoczucie i gorączka. Należy podkreślić że u wszystkich tych osób odnotowano chorobę autoimmunologiczną, co mogło mieć znaczenie w rozwoju tych objawów.

### Inne konsekwencje immunologiczne

Po leczeniu rituksymabem opisywano CD20-negatywne wznowy chłoniaków z komórek B [113–118]. Powstawanie oporności jest charakterystyczne dla chłoniaków B-komórkowych po leczeniu wszystkimi dostępnymi metodami, czego skutkiem jest proliferacja opornego, nowotworowego klonu. Sugeruje się, że wybiórczy nacisk na komórki nowotworowe przez rituksymab może prowadzić do powstania klonów CD20-negatywnych [114]. Alternatywnym wyjaśnieniem tego zjawiska jest bezpośrednia blokada cząsteczki CD20 przez rituksymab, tak że ten antygen, mimo że jest obecny, staje się niemożliwy do wykrycia metodami immunohistochemii i/lub cytometrii przepływowej [119]. Ostatnio popularność zyskała cząsteczka CD79a jako uzupełnienie CD20 [120], która może być niezawodnym markerem komórek B we wznowach CD20-negatywnych. Opisywano też zmniejszenie ekspresji cząsteczki CD20 w CLL po leczeniu rituksymabem [121]. Skoro istotną redukcję CD20 stwierdzono już po 1- lub 2-godzinnej ekspozycji *ex vivo* na rituksymab i osocze, pojawienie się klonu CD20-negatywnego jest w tym przypadku mało prawdopodobnym wyjaśnieniem. Bardzo rzadko po leczeniu rituksymabem chłoniaka z komórek B obserwowano rozwój chłoniaka z obwodowych komórek T [122, 123]. Możliwe, że rozwój chłoniaka z komórek T wiązał się z wywołaną przez rituksymab supresją komórek CD20-dodatnich. Jednak rozrost T komórkowego chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości na podłożu chłoniaka grudkowego opisano już wcześniej [124] i przypadek ten mógł być nowym, T-komórkowym chłoniakiem, rozwijającym się niezależnie od terapii rituksymabem.

### Reakcje dotyczące skóry i błon śluzowych

Zmiany skórno-śluzówkowe wywołuje wiele czynników chemioterapeutycznych. Do najpowszechniejszych należą: łysienie, zapalenie jamy ustnej oraz przebarwie-

nia. Są one przyczyną zarówno istotnej chorobowości, jak i psychologicznych problemów chorego. U chorych leczonych rituksymabem zwykle nie występują objawy toksyczności skórnej; tylko sporadycznie opisano ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące skóry i błon śluzowych. Częstość występowania tych zmian wśród 125 000 chorych, którzy otrzymywali rituksymab w latach 1997–2001, wynosiła 0,0008% (ryc. 3) i była znacznie niższa niż spodziewana częstość reakcji skórnych u chorych z chłoniakiem w ogóle (0,07%) [73]. Do opisywanych zmian należą między innymi: paronowotworowa pęcherzyca, zespół Stevensa-Johnsona [125], liszajowate zapalenie skóry (*lichenoid dermatitis*) oraz toksyczna nekroliza naskórka [9]. Czas pojawienia się zmian skórnych jest bardzo różny (1–13 tygodni po leczeniu rituksymabem). Historia choroby tych pacjentów jest zwykle obciążona licznymi współistniejącymi czynnikami, takimi jak: chłoniak, infekcja, chemioterapia i antybiotykoterapia. Interesujące są również ostatnie doniesienia wskazujące, że rituksymab może być skutecznym leczeniem pęcherzyca paronowotworowej [126–128].

W przypadku wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego dotyczącego skóry lub błon śluzówek powinno się wstrzymać dalsze leczenie rituksymabem i wyjaśnić charakter reakcji. W doborze późniejszego leczenia pomocna może być biopsja skóry. Bezpieczeństwo ponownego zastosowania rituksymabu u chorych, u których rozwinęły się objawy toksyczności skórno-śluzówkowej, pozostaje nieokreślona.

### Zdarzenia niepożądane w układzie oddechowym

Zgłoszono kilka przypadków reakcji w płucach u chorych otrzymujących rituksymab zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym z chemioterapią. Kanelli i wsp. oceniali grupę 27 chorych, których leczono rituksymabem, i opisali przypadek chorego z chłoniakiem z komórek płaszczka, u którego rozwinęły się obustronne nacieki płucne w 6 dni po przyjęciu pierwszej dawki rituksymabu. U pacjenta konieczne było zastosowanie wentylacji mechanicznej, ale chory w pełni powrócił do zdrowia, a wynik badania RTG klatki piersiowej wykonanego 2 miesiące później był prawidłowy [129]. W badaniu rituksymabu z fludarabiną u chorych z B-CLL wystąpiły 3 przypadki toksyczności płucnej III lub IV stopnia: izolowane śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc z kardiomiopatią oraz zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc, które pojawiły się po odpowiednio 2., 3. i 5. cyklu terapii [29]. Te działania niepożądane leczono skutecznie u wszystkich chorych przez wstrzymanie podawania fludarabiny i zastosowanie krótkich kursów leczenia kortykosteroidami. Jeden z chorych otrzymał

konsolidację rituksymabem bez objawów toksyczności w dalszym przebiegu leczenia.

Burton i wsp. [130] niedawno opisywali 2 przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc u chorych otrzymujących rituksymab. W obu przypadkach czasowa reakcja wskazywała na rituksymab jako potencjalną przyczynę objawów i uzyskano całkowite ich ustąpienie po terapii prednizolonem. Opisano również 2 inne przypadki odwracalnego śródmiąższowego zapalenia płuc: u 1 chorego leczonego rituksymabem w monoterapii z powodu małopłytkowości samoistnej [131] i u 1 chorego leczonego według schematu R-CHOP z powodu chłoniaka. Opisano również śmiertelne krwawienie wewnątrzpęcherzykowe, w którym obraz histologiczny wskazywał na zapalenie płuc po leczeniu rituksymabem z CHOP wywołane nadwrażliwością na lek [133]. W 2 kolejnych przypadkach zakończona zgonem niewydolność oddechu wtórna do obustronnych nacieków płucnych wystąpiła u chorych w starszym wieku leczonych rituksymabem w skojarzeniu z VNCOP-B [134].

Wskaźnik wszystkich uszkodzeń płuc, które mogły zostać wywołane działaniem leku, wynosi obecnie poniżej 0,03% w odniesieniu do 540 000 chorych leczonych rituksymabem na całym świecie [2, 135] (ryc. 3). Sugeruje się, że przetrwałe uwalnianie cytokin, aktywacja cytotoksycznych limfocytów T i późniejsze uszkodzenie kapilar oraz pęcherzyków płucnych i/lub krzyżowa reakcja pomiędzy antygenami guza i płuc mogą mieć znaczenie w patogenezie tych reakcji [133].

Toksyczność płucna związana z terapią rituksymabem zdarza się wyjątkowo, ale opisywano śródmiąższowe reakcje, które w kilku przypadkach postępowały do nieodwracalnego uszkodzenia płuc — dlatego wszyscy chorzy, u których wystąpią objawy ze strony układu oddechowego w związku z podaniem rituksymabu, powinni być ściśle monitorowani.

## Bezpieczeństwo wydłużonego stosowania

Wspomniano już, że wielokrotne stosowanie rituksymabu nie prowadzi do zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych [100]. W badaniu oceniającym 8 kolejnych cotygodniowych infuzji u chorych z opornym chłoniakiem nieziarniczym wydłużone leczenie rituksymabem nie spowodowało opóźnienia normalizacji poziomu limfocytów B, nie stymulowało zwiększenia częstości występowania HACA lub nie prowadziło do zwiększenia częstości występowania powikłań infekcyjnych w porównaniu ze standardowym leczeniem [99].

Dostępne są wyniki długoterminowej obserwacji chorych uczestniczących w badaniu II fazy rituksymabu jako pierwszej linii leczenia i terapii podtrzymującej z 1998 roku. Sześćdziesięciu dwóch chorych z wcześniej niele-

czonym chłoniakiem złośliwym o niskim stopniu złośliwości otrzymało w pierwszej linii leczenia rituksymab w monoterapii; chorzy z obiektywną odpowiedzią lub stabilną chorobą otrzymywali kursy planowej terapii podtrzymującej co 6 miesięcy aż do maksymalnie 4 kursów. Dotychczas nie stwierdzono późnej toksyczności (mediana czasu obserwacji wynosi 55 miesięcy) [15].

W badaniu wydłużonej terapii rituksymabem u chorych z opornymi (n = 128) lub wcześniej nieleczonymi chłoniakami (n = 57) 78 pacjentów zaklasyfikowano do ramienia otrzymującego standardową terapię rituksymabem, a 73 do ramienia, w którym po zakończeniu standardowej terapii chorzy otrzymywali 4 dalsze pojedyncze infuzje w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> co 2 miesiące, łącznie 4 razy: w 12. tygodniu, 5., 7. i 9. miesiącu [18]. Wydłużenie leczenia rituksymabem było dobrze tolerowane; tylko u 2 chorych (3%) stwierdzono ciężką infekcję. Po roku 137 pacjentów oceniono pod kątem późnych powikłań. Częstość występowania późnej toksyczności wynosiła 7% w obu ramionach badanej grupy: 5 przypadków infekcji, 2 przypadki limfocytopenii i po 1 bezobjawowej neutropenii, wyniszczenia i utraty zębów.

W badaniu III fazy *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) uczestniczyło 1496 wcześniej nieleczonych chorych z chłoniakiem grudkowym, którzy odpowiedzieli na 4–6 cykli terapii indukcyjnej według schematu CVP. Następnie pacjentów zakwalifikowano do leczenia podtrzymującego rituksymabem (4 cotygodniowe infuzje co 6 miesięcy do 4 kursów) (n = 157) lub obserwacji (n = 148). Ostatnio zaprezentowano częściową analizę tego badania [19]. Terapia podtrzymująca rituksymabem była dobrze tolerowana i nie było statystycznie znamiennych różnic w częstości zdarzeń niepożądanych pomiędzy chorymi otrzymującymi leczenie a obserwowanymi.

## Długoterminowe bezpieczeństwo

Długoterminowa obserwacja stosowania rituksymabu w połączeniu z innymi terapiami nie wykazała żadnych konsekwentnych zdarzeń niepożądanych. Opublikowano wyniki 3 długoterminowych badań oceniających rituksymab z chemioterapią CHOP [24, 136, 137]. U 33 chorych z wcześniej nieleczonym, agresywnym chłoniakiem złośliwym po terapii R-CHOP nie odnotowano żadnych odległych zdarzeń niepożądanych (mediana czasu obserwacji wynosiła 62 miesiące) [136]. Trzydziestu ośmiu chorych z chłoniakiem o niskim stopniu złośliwości otrzymało 6 cykli R-CHOP w 1994 roku. Po blisko 9 latach obserwacji 19 chorych (50%) pozostawało w remisji bez objawów późnej toksyczności [24]. Trwa obecnie obserwacja chorych włączonych do III fazy badania R-CHOP vs. CHOP przeprowadzonego przez grupę GELA (mediana czasu obserwacji: 5 lat) [136]. Nie wykazano ciężkiej późnej toksyczności u pacjentów leczonych

w ramieniu R-CHOP, a także nie stwierdzono zgonów niewynikających z progresji chłoniaka [137]. Opisano występowanie opóźnionej neutropenii (> 4 tygodnie po ostatniej dawce rituksymabu), w większości przypadków występującej w badaniach z zastosowaniem rituksymabu w skojarzeniu z autologiczną transplantacją komórek progenitorowych hematopoezy [82–87, 90]. We wszystkich zgłoszonych przypadkach nie odnotowano klinicznych powikłań neutropenii, a z wyjątkiem 1 chorego neutropenia uległa normalizacji samoistnie i/lub po krótkotrwałej terapii G-CSF. Jeden pacjent, u którego rozwinęła się agranulocytoza po wysokodawkowanej chemioterapii ASCT, był oporny na GM-CSF, a odpowiedział na leczenie cyklosporyną [88]. Ogólnie wskaźnik występowania późnej neutropenii jest mniejszy niż 0,02% w odniesieniu do całkowitej populacji ponad 540 000 chorych poddanych leczeniu [2, 93]. Wyjaśnienie patogenezы tej neutropenii oraz identyfikacja zagrożonych chorych wymagają dalszych badań. Oceniano także odpowiedź na szczepienia u chorych leczonych rituksymabem. Horwitz i wsp. [55] szczepili przeciwko tężcowi, *Haemophilus influenzae* i pneumokokom chorych poddanych wysokodawkowanej chemioterapii i ASCT z następczą konsolidacją rituksymabem. Szczepienia wykonywano 6 i 9 miesięcy po ostatnim podaniu rituksymabu (12 i 15 miesięcy po transplantacji). U 22 chorych oceniono odpowiedź na szczepienie: zaledwie kilku było zdolnych do wytworzenia nowej odpowiedzi humoralnej lub odpowiedziało wzmocnieniem odpowiedzi na szczepienia szczepionką pneumokokową; lepszą odpowiedź uzyskano po szczepieniu przeciwko *H. influenzae* i szczepionką przeciwko tężcowi. Mimo że autorzy rozważają możliwość, że wydłużona eliminacja komórek B przez rituksymab może zaburzać odpowiedź humoralną, nie stwierdzono ciężkich infekcji. We wcześniejszym badaniu przeprowadzonym u 11 leczonych chorych na chłoniaka van Kolk i wsp. opisywali istotne osłabienie odpowiedzi na powtórne szczepienie przeciwko *polio myelitis* i tężcowi [138]. Natomiast nie uzyskano odpowiedzi na pierwotny antygen po szczepieniu przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A u chorych, którzy otrzymywali rituksymab w monoterapii. Jednak wszyscy pacjenci wymagali leczenia w czasie szczepień z powodu progresji choroby zasadniczej, co mogło wpłynąć na zaburzenie odpowiedzi na pierwotne antygeny. Wyniki te mogą być szczególnie ważne, gdy rozważa się długotrwałe stosowanie rituksymabu; rutynowo stosowana w tym okresie profilaktyka szczepieniami może być nieskuteczna.

## Podsumowanie i wnioski

Doświadczenia z rituksymabem w monoterapii i w leczeniu skojarzonym dostarczyły zgodnych wyników dotyczących działań niepożądanych. U większości chorych

otrzymujących rituksymab występują objawy grypopodobne; inne powszechne objawy to nudności, ból głowy, zmęczenie czy zaczerwienienie skóry. Objawy te można leczyć, stosując paracetamol i leki przeciwhistaminowe. U około 10% pacjentów występują cięższe powikłania, takie jak kurcz oskrzeli, hipoksja, hipotensja. Podawanie rituksymabu należy wówczas przerwać i w zależności od potrzeb chory powinien otrzymać leczenie wspomagające (kortykosteroidy, tlen, leki rozszerzające oskrzela, nawodnienie dożylnie). Kontynuacja leczenia po całkowitym ustąpieniu objawów rzadko prowadzi do innych ciężkich reakcji.

W przeciwieństwie do wielu konwencjonalnych chemioterapii w leczeniu rituksymabem częstość ciężkich, hematologicznych zdarzeń niepożądanych jest niska. Dodatkowo, mimo deplecji limfocytów B w wyniku leczenia, ciężkie powikłania infekcyjne występują rzadko. Rzadko również obserwuje się powstanie przeciwciał przeciwko chimerycznemu przeciwciału i nie wpływa to na wyniki leczenia i obserwowaną toksyczność.

Podobny profil działań niepożądanych obserwowano w badaniach klinicznych oceniających zastosowanie rituksymabu w reumatoidalnym zapaleniu stawów [64, 139, 140]. Ogólnie częstość występowania działań niepożądanych i ich nasilenie były istotnie mniejsze u chorych z RA niż u pacjentów z chorobami rozrostowymi. Może to być wynik braku zespołu uwolnienia cytokin czy zespołu lizy guza u chorych z RA, które stwierdza się u chorych z nowotworami B-komórkowymi. Częstość występowania działań niepożądanych była znamienne niższa podczas drugiego podania leku niż w czasie pierwszego, a profil działań niepożądanych kolejnych wlewów był porównywalny z placebo [64, 140].

Profil bezpieczeństwa rituksymabu jest szczególnie ważny, gdy rozważa się leczenie chorych z chłoniakami o niskim stopniu złośliwości, w której możliwości wyboru strategii postępowania są szerokie od agresywnej chemioterapii skojarzonej po postawę „obserwuj i czekaj”. Wysoką odpowiedź i odsetek remisji molekularnych — odpowiednio 73% i 57% — stwierdzano u chorych z chłoniakiem złośliwym o niskim stopniu złośliwości i małą masą guza otrzymujących rituksymab w monoterapii w pierwszym rzucie leczenia [141, 142]. Duży odsetek remisji z remisją molekularną obserwowano również u chorych leczonych rituksymabem w skojarzeniu z interferonem u chorych z objawową chorobą [36]. Rituksymab zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z interferonem jest dobrze tolerowany i nie towarzyszą mu działania niepożądane konwencjonalnej chemioterapii. Połączenie rituksymabu z CHOP lub CVP u chorych z chłoniakami o niskim stopniu złośliwości w pierwszej linii leczenia wykazało znaczącą skuteczność [24, 26, 143] i niską toksyczność; u mniej niż 2% pacjentów zaobserwowano większe powikłania infekcyjne. Wyniki sugerują, że rituksymab stosowany w monoterapii może opóźnić

konieczność zastosowania chemioterapii, a podawany w terapii skojarzonej z chemioterapią może zmieniać naturalną historię chłoniaków o niskim stopniu złośliwości, u części chorych powodując trwałą remisję. U pacjentów z chłoniakami o wyższym stopniu złośliwości rituksymab jest bardzo skuteczny i bezpieczny w połączeniu z różnymi schematami, także jako metoda oczyszczania *in vivo* podczas zabiegu transplantacji.

Podsumowując, rituksymab w monoterapii jest dobrze tolerowaną i skuteczną metodą leczenia chłoniaków złośliwych, a wydłużenie podawania charakteryzuje się tym samym profilem bezpieczeństwa co standardowy schemat. Dodatkowo u znacznej większości pacjentów, którzy otrzymywali rituksymab w połączeniu z chemioterapią lub immunoterapią, nie występowały istotne działania niepożądane.

## Piśmiennictwo

- Johnson P., Glennie M. The mechanisms of action of rituximab in the elimination of tumor cells. *Semin. Oncol.* 2003; 30 (supl. 2): 3–8.
- Roche Global Drug Safety database. Data on file, 2004.
- Bueno J., Ramil C., Somoza I. i wsp. Treatment of monomorphic B-cell lymphoma with rituximab after liver transplantation in a child. *Pediatr. Transplant.* 2003; 7: 153–156.
- Corbacioglu S., Eber S., Gungor T., Hummerjohann J., Niggli F. Induction of long-term remission of a relapsed childhood B-acute lymphoblastic leukemia with rituximab chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody and autologous stem cell transplantation. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2003; 25: 327–329.
- Culic S., Culic V., Armanda V., Kuljis D., Pesutic-Pisac V., Jankovic S. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of mediastinal CD20-positive large B-cell non-Hodgkin lymphoma with a local tumor extension into the lung of a 10-year-old girl. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2003; 20: 339–344.
- Herold M., Schnohr S., Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3439.
- Kimby E., Sverrisdottir A., Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy. *Eur. J. Haematol.* 2004; 72: 292–295.
- MabThera® Summary of Product Characteristics (SmPC). Dostępne na: [www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/025998en4.pdf](http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/025998en4.pdf).
- Rituxan® prescribing information. Dostępne na: [www.gene.com/gene/products/information/pdf/rituxan-prescribing.pdf](http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/rituxan-prescribing.pdf).
- Maloney D.G., Liles T.M., Czerwinski D.K. i wsp. Phase I trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2457–2466.
- Maloney D.G., Grillo-López A.J., White C.A. i wsp. IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 2188–2195.
- Maloney D.G., Grillo-López A.J., White C.A. i wsp. IDEC-CB8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 3266–3274.
- McLaughlin P., Grillo-López A.J., Link B.K. i wsp. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2825–2833.
- Hainsworth J.D., Litchy S., Burris 3rd H.A. i wsp. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4261–4267.
- Hainsworth J.D., Litchy S., Morrissey L. i wsp. Rituximab as first-line and maintenance therapy for indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL): long-term follow-up of a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 6–9, 2003, San Diego, USA. Abstract 1496.
- Hainsworth J.D., Litchy S., Barton J.H. i wsp. Single agent rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1746–1751.
- Itala M., Geisler C.H., Kimby E. i wsp. Standard-dose anti-CD20 antibody rituximab has efficacy in chronic lymphocytic leukaemia: results from a Nordic multicentre study. *Eur. J. Haematol.* 2002; 69: 129–134.
- Ghielmini M., Schmitz S.F., Cogliatti S. i wsp. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard 4-weekly schedule. *Blood* 2004; 103: 4416–4423.
- Hochster H.S., Weller E., Ryan T. i wsp. Results of E1496: A Phase II trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL). Annual Meeting of the American Society of Oncology, June 5–8, 2004, New Orleans, USA. Abstract 6502.
- Demidem A., Lam T., Alas S. i wsp. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother. Radiopharm.* 1997; 12: 177–186.
- Alas S., Bonavida B. Rituximab inactivates signal transducer and activation of transcription 3 (STAT3) activity in B-non-Hodgkin's lymphoma through inhibition of the interleukin 10 autocrine/paracrine loop and results in down-regulation of Bcl-2 and sensitization to cytotoxic drugs. *Cancer Res.* 2001; 61: 5137–5144.
- Ghetie M.A., Bright H., Vitetta E.S. Homodimers but not monomers of Rituxan (chimeric anti-CD20) induce apoptosis in human B-lymphoma cells and synergize with a chemotherapeutic agent and an immunotoxin. *Blood* 2001; 97: 1392–1398.
- Czuczman M.S., Grillo-López A.J., White C.A. i wsp. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimaeric anti CD-20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 268–276.
- Czuczman M.S., Weaver R., Alkuzweny B., Berlfein J., Grillo-López A.J. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4659–4664.
- Coiffier B., Lepage E., Brière J. i wsp. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 235–242.
- Marcus R., Imrie K., Belch A. i wsp. CVP chemotherapy plus Rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417–1423.
- Czuczman M.S., Fallon A., Mohr A. i wsp. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma. *Semin. Oncol.* 2002; 1 (supl. 2): 36–40.
- Savage D.G., Cohen N.S., Hesdorffer C.S. i wsp. Combined fludarabine and rituximab for low grade lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2003; 44: 477–481.
- Byrd J.C., Peterson B.L., Morrison V.A. i wsp. 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 Leukaemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003; 101: 6–14.
- Byrd J.C., Rai K.R., Peterson B.L. i wsp. The addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia: an updated comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005; 105: 49–53.
- Drapkin R., Di Bella N.J., Faragher D.C. i wsp. Results of a Phase II multicenter trial of pentostatin and rituximab in patients with low grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma: an effective and minimally toxic regimen. *Clin. Lymphoma* 2003; 4: 169–175.
- Alas S., Bonavida B., Emmanouilides C. Potentiation of fludarabine cytotoxicity on non-Hodgkin's lymphoma by pentoxifylline and rituximab. *Anticancer Res.* 2000; 20: 2961–2966.
- McLaughlin P., Hagemeister F., Rodriguez M. i wsp. Safety of fludarabine, mitoxantrone and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. *Semin. Oncol.* 2000; 27 (supl. 12): 37–41.
- Jiang Y., McLaughlin P., Thomaidas A. i wsp. Quantification and monitoring of the t (14; 18) translocation copy number by real-time PCR in patients with follicular lymphoma treated with FND plus concurrent or delayed rituximab. 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 6–9, 2003, San Diego, USA. Abstract 1444.

35. Forstpointner R., Dreyling M., Repp R. i wsp. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphoma — results of a prospective randomized study. *Blood* 2004; 104: 3064–3071.
36. Davis T.A., Maloney D.G., Grillo-López AJ. Combination immunotherapy of relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma with rituximab and interferon-alpha-2a. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 2644–2652.
37. Kimby E., Geisler C., Hagberg H. i wsp. Rituximab (Mab-Thera) as a single agent and in combination with interferon-alpha-2a as treatment of untreated and first relapse follicular or other low-grade lymphomas. A randomized phase II study M 39035. *Blood* 2000; 96 (supl. 1): A2479.
38. Kimby E., Geisler C., Hagberg H. i wsp. Rituximab (Mab-Thera) as a single agent and in combination with interferon-alpha-2a as treatment of untreated and first relapse follicular or other low-grade lymphomas. A randomized phase II study M 39035. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (supl. 2): 85 (streszczenie 289).
39. Sacchi S., Federico M., Vitolo U. i wsp. Clinical activity and safety of combination immunotherapy with IFN-alpha2a and rituximab in patients with relapsed low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2001; 86: 951–958.
40. Friedberg J.W., Neuberg D., Gribben J.G. i wsp. Combination immunotherapy with rituximab and interleukin 2 in patients with relapsed or refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2002; 117: 828–834.
41. Gluck W.L., Hurst D., Yuen A. i wsp. Phase I studies of interleukin (IL)-2 and rituximab in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: IL-2 mediated natural killer cell expansion correlations with clinical response. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 2253–2264.
42. Ansell S.M. Adding cytokines to monoclonal antibody therapy: does the concurrent administration of interleukin-12 add to the efficacy of rituximab in B-cell-non-Hodgkin lymphoma? *Leuk. Lymphoma* 2003; 44: 1309–1315.
43. van der Kolk L.E., Grillo-Lopez A.J., Baars J.W. i wsp. Treatment of relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma with a combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab) and G-CSF: final report on safety and efficacy. *Leukemia* 2003; 17: 1658–1664.
44. Dillman R. Treatment of low-grade B-cell lymphoma with the monoclonal antibody rituximab. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 434–437.
45. Gisselbrecht C., Mounier N. Rituximab: enhancing outcome of autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 28–33.
46. Goldberg S.L., Pecora A.L., Jennis A.A. i wsp. Rituximab permits in-vivo purging and collection of tumor free stem cells prior to autologous transplantation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1999; 94 (supl. 1): 141a.
47. Salles G., Moullet L., Charlot C. i wsp. In vivo purging with rituximab before autologous peripheral blood progenitor cell (PBSC) transplantation in lymphoma patients (PTS). *Blood* 1999; 94 (supl. 1): 141a.
48. Buckstein R., Imrie K., Spaner D. i wsp. Stem cell function and engraftment is not affected by "in vivo purging" with rituximab for autologous stem cell treatment for patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Semin. Oncol.* 1999; 26 (supl. 14): 115–122.
49. Magni M., Di Nicola M., Devizzi L. i wsp. Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma: evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood* 2000; 96: 864–869.
50. Haioun C., Delfau-Larue M.H., Beaujean F. i wsp. Efficiency of in vivo purging with rituximab followed by high-dose therapy (HDT) with autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBST) in B-cell non-Hodgkin's lymphomas (NHL). A single institution study. *Blood* 2000; 96: 184a.
51. Gianni A.M., Cortelazzo S., Magni M., Martelli M. Michelangelo Cooperative. Rituximab: enhancing stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29 (supl. 1): S10–S13.
52. Belhadj K., Delfau-Larue M.H., Elgnaoui T. i wsp. Efficiency of in vivo purging with rituximab prior to autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a single institution study. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 504–510.
53. Arcaini L., Orlandi E., Alessandrino E.P. i wsp. A model of in vivo purging with rituximab and high-dose AraC in follicular and mantle cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34: 175–179.
54. Haioun C., Mounier N., Emile J.F. i wsp. Interim analysis of the randomized LNH98-B3 GELA study. 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 6–9, 2003, San Diego, USA. Abstract 1447.
55. Horwitz S.M., Negrin R.S., Blume K.G. i wsp. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103: 777–783.
56. Buckstein R.J., Mangel J.J., Imrie K. i wsp. High-dose therapy/ASCT consolidated by rituximab and/or interferon immunotherapy for relapsed follicular lymphoma achieves durable molecular remissions and improved progression-free survival. *Blood* 2003; 102: A5692.
57. Flinn I.W., Diehl L.F., Garrett E. i wsp. Rituximab and peripheral blood stem cell transplantation produces durable remissions in patients with low grade and mantle cell lymphoma. 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 6–9, 2003, San Diego, USA. Abstract 869.
58. Mangel J., Leitch H.A., Connors J.M. i wsp. Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle cell lymphoma: a matched pair analysis. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 283–290.
59. Kewalramani T., Zelenetz A.D., Nimer S.D. i wsp. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684–3688.
60. Velasquez W.S., Cabanillas F., Salvador P. i wsp. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988; 71: 117–122.
61. Velasquez W.S., McLaughlin P., Tucker S. i wsp. ESHAP — an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 1169–1176.
62. Amar-Maman D., Mounier N., Manson J. i wsp. Evaluation of efficacy and toxicity of rituximab plus aracytin-platinum (R-DHAP) regimen in non-Hodgkin lymphoma (NHL) relapsing patients. *Blood* 2002; 100: A293.
63. Moskowitz C.H., Bertino J.R., Glassman J.R. i wsp. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3776–3785.
64. Edwards J.C.W., Szczepański L., Szechiński J. i wsp. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2572–2581.
65. McLaughlin P., Hagemeister F.B., Grillo-López A.J. Rituximab in indolent lymphoma: the single-agent pivotal trial. *Semin. Oncol.* 1999; 26 (supl. 14): 79–87.
66. Byrd J.C., Murphy T., Howard R.S. i wsp. Rituximab using a thrice-weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma demonstrated clinical activity and acceptable toxicity. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2153–2164.
67. Gaston R.S., Deierhoi M.H., Patterson T. i wsp. OKT3 first-dose reaction: association with T cell subsets and cytokine release. *Kidney Int.* 1991; 39: 141–148.
68. Wing M.G., Moreau T., Greenwood J. i wsp. Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by Campath 1-H: involvement of Cd16 (Fc c RIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 2819–2823.
69. Lim L.C., Koh L.P., Tan P. Fatal cytokine release syndrome with chimeric anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in a 71-year-old patient with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1962–1963.
70. Byrd J.C., Waselenko J.K., Maneatis T.J. i wsp. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 791–795.
71. Winkler U., Jensen M., Mancke O. i wsp. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 1999; 94: 2217–2224.



72. O'Brien S.M., Kantarjian A.H., Thomas D.A. i wsp. Rituximab dose-escalation in chronic lymphatic leukaemia. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2165–2170.
73. Grillo-López A.J., Hedrick E., Rashford M., Benyunes M. Rituximab: ongoing and future clinical development. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (supl. 2): 105–112.
74. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin. Oncol.* 2001; 28 (supl. 2): 3–8.
75. Sallan S. Management of acute tumor lysis syndrome. *Semin. Oncol.* 2001; 28 (supl. 2): 9–12.
76. Cheson B.D., Frame J.N., Vena D., Quashu N., Sorensen J.M. Tumor lysis syndrome: an uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphatic leukaemia. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2313–2320.
77. Hande K.R., Garrow G.C. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Med.* 1993; 94: 133–139.
78. Lin T.S., Lucas M.S., Byrd J.C. Rituximab in B-cell chronic lymphatic leukemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 483–492.
79. Cheson B.D. Infectious and immunosuppressive complications of purine analog therapy. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2431–2438.
80. Kimby E., Brandt L., Nygren P. i wsp. A systematic overview of chemotherapy effects in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 2001; 40: 198–212.
81. Wierda W., O'Brien S., Cortes J. i wsp. Update of results of the combination of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Blood* 2001; 98: A3210.
82. Saikia T.K., Menon H., Advani S.H. Prolonged neutropenia following anti CD20 therapy in a patient with relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma and corrected with IVIG. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1493–1494.
83. Chaiwatanatorn K., Lee N., Grigg A., Filshie R., Firkin F. Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 913–918.
84. Voog E., Morschhauser F., Solal-Céligny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2691–2694.
85. Cairoli R., Grillo G., Tedeschini A., Avanzo G., Marengo P., Morra E. High incidence of neutropenia in patients treated with rituximab after autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2004; 89: 361–363.
86. Lermieux B., Tartas S., Traulle C. i wsp. Rituximab-relayed late-onset neutropenia after autologous stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33: 921–923.
87. Belhadj K., Doghmi K., El Gnaoui T. i wsp. Delayed severe neutropenia after rituximab therapy in 12 out of 282 patients with non-Hodgkin's lymphoma treated in a single institution: a rare adverse event of unknown mechanism. 9<sup>th</sup> Meeting of the European Haematology Association, June 2004, Geneva, Switzerland, Abstract 029.
88. Rose A.L., Forsythe A.M., Maloney D.G. Agranulocytosis unresponsive to growth factors following in vivo purging. *Blood* 2003; 101: 4225.
89. Cattaneo C., Spedini P., Riggeri G. i wsp. Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 treatments. 9<sup>th</sup> Meeting of the European Haematology Association, June 2004, Geneva, Switzerland. Abstract 024.
90. Brasca P., Cairoli R., Grillo G. i wsp. High incidence of neutropenia in patients treated with rituximab after autologous stem cell transplantation. 9<sup>th</sup> Meeting of the European Haematology Association, June 2004, Geneva, Switzerland. Abstract 145.
91. Papadaki T., Stamatopoulos K., Stavroyianni N., Paterakis G., Phisphis M., Stefanoudaki-Sofianatou K. Evidence for T-large granular lymphocyte-mediated neutropenia in rituximab-treated lymphoma patients: report of two cases. *Leuk. Res.* 2002; 26: 597–600.
92. Weng W.K., Horning S.J., Negrin R.S., Levy R. Immunoglobulin G Fc polymorphisms is correlated with rituximab-induced neutropenia following autologous hematopoietic cell transplantation. 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 4–7, 2004, San Diego, USA. Abstract 442.
93. Benyunes M.C., Multani P.S., Saunders A. Neutropenia in patients treated with rituximab [Response to Voog et al. 2003]. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2694.
94. Battle M., Ribera J.M., Oriol A. i wsp. Successful response to rituximab in a patient with pure red cell aplasia complicating chronic lymphocytic leukaemia [letter]. *Br. J. Haematol.* 2002; 118: 1192–1193.
95. Auner H.W., Woffler A., Beham-Schmid C., Strunk D., Linkesch H., Sill H. Restoration of erythropoiesis by rituximab in an adult patient with primary acquired pure red cell aplasia refractory to conventional treatment [letter]. *Br. J. Haematol.* 2002; 116: 727–728.
96. Zecca M., De Stefano P., Nobili B. Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immune-mediated pure red cell aplasia and hemolytic anemia. *Blood* 2001; 97: 3995–3997.
97. Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 99: 1092–1094.
98. Davis T.A., White C.A., Grillo-López A.J. i wsp. Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II trial of rituximab. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1851–1857.
99. Piro L.T., White C.A., Grillo-López A.J. i wsp. Extended rituximab (anti CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 1999; 10: 655–661.
100. Davis T.A., Grillo-López A.J., White C.A. i wsp. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3135–3143.
101. Lemieux B., Bouafia F., Thieblemont C. i wsp. Second treatment with rituximab in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: efficacy and toxicity on 41 patients treated at CHU Lyon Sud. *Hematology J.* 2004; 5: 467–471.
102. Song K.W., Mollee P., Patterson B. i wsp. Pure red cell aplasia due to parvovirus following treatment with CHOP and rituximab for B-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2002; 119: 125–127.
103. Bermudez A., Marco F., Conde E., Mazo E., Recio M., Zubizarreta A. Fatal visceral varicella-zoster infection following rituximab and chemotherapy treatment in a patient with follicular lymphoma. *Haematologica* 2000; 85: 894–895.
104. Hernandez J.A., Diloy R., Salat D. i wsp. Fulminant hepatitis subsequent to reactivation of precore mutant hepatitis B virus in a patient with lymphoma treated with chemotherapy and rituximab. *Haematologica* 2003; 88: 22.
105. Westhoff T.H., Jochimsen F., Schmittel A. i wsp. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003; 102: 1930.
106. Hamaki T., Kami M., Kusumi E. i wsp. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. *Am. J. Hematol.* 2001; 68: 292–294.
107. Kami M., Hamaki T., Murashige N. i wsp. Safety of rituximab in lymphoma patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Hematol. J.* 2003; 4: 159–162.
108. Klepfish A., Stationer A., Shvidel L. i wsp. Successful treatment of aggressive HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy, biotherapy with rituximab and HAART: presentation of a therapeutic option. *Leuk. Lymphoma* 2003; 44: 349–351.
109. Maeda T., Yamada Y., Tawara M. i wsp. Successful treatment with a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC C2-B8, rituximab) for a patient with relapsed mantle cell lymphoma who developed a human anti-chimeric antibody. *Int. J. Hematol.* 2001; 74: 70–75.
110. D'Arcy C.A., Mannik M. Serum sickness secondary to treatment with the murine — human chimeric antibody IDECC2B8 (rituximab). *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1717–1718.
111. Herishanu Y. Rituximab-induced serum sickness. *Am. J. Hematol.* 2002; 70: 329.
112. Hellerstedt B., Ahmed A. Delayed-type hypersensitivity reaction or serum sickness after rituximab treatment. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1792.
113. Schmitz K., Brugger W., Weiss B. i wsp. Clonal selection of CD20-negative non-Hodgkin's lymphoma cells after treatment with anti-CD20 antibody rituximab. *Br. J. Haematol.* 1999; 106: 571–572.
114. Davis T.A., Czerwinski D.K., Levy R. i wsp. Therapy of B-cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5: 611–615.
115. Kennedy G.A., Tey S.K., Cobcroft R. i wsp. Incidence and nature of CD20-negative relapses following rituximab therapy in aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective review. *Br. J. Haematol.* 2002; 119: 412–416.

116. Massengale W.T., McBurney E., Gurtler J. CD20-negative relapse of cutaneous B-cell lymphoma after anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46: 441–443.
117. Clarke L.E., Bayerl M.G., Ehmann W.C., Helm K.F. Cutaneous B-cell lymphoma with loss of CD20 immunoreactivity after rituximab therapy. *J. Cutan. Pathol.* 2003; 30: 459–462.
118. Haidar J.H., Shamseddine A., Salem Z. i wsp. Loss of CD20 expression in relapsed lymphomas after rituximab therapy. *Eur. J. Haematol.* 2003; 70: 330–332.
119. Foran J.M., Norton A.J., Micallef I.N., Foran J.M., Rohatiner A.Z., Lister T.A. Loss of CD20 expression following treatment with rituximab (chimaeric monoclonal anti-CD20): a retrospective cohort analysis. *Br. J. Haematol.* 2001; 114: 881.
120. Chu P.G., Arber D.A. CD79: a review. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2001; 9: 97.
121. Jilani I., O'Brien S., Manshuri T. i wsp. Transient downregulation of CD20 by rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2003; 102: 3514–3520.
122. Tetreault S., Abler S.L., Robbins B. i wsp. Peripheral T-cell lymphoma after anti-CD20 antibody therapy [published erratum appears in *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2001]. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1635–1637.
123. Micallef I.N., Kirk A., Norton A. i wsp. Peripheral T-cell lymphoma following rituximab therapy for B-cell lymphoma [letter]. *Blood* 1999; 93: 2427–2428.
124. Maloney D.G., Davis T., Levy R. Peripheral T-cell lymphoma after anti-CD20 antibody therapy. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1636–1637.
125. Lowndes S., Darby A., Mead G. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1948–1950.
126. Heizmann M., Itin P., Wernli N., Borradori L., Bargetzi M.J. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am. J. Hematol.* 2001; 66: 142–144.
127. Borradori L., Lombardi T., Samson J., Girardet C., Saurat J.H., Hugli A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20+ follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch. Dermatol.* 2001; 137: 269–272.
128. Schadlow M.B., Anhalt G.J., Sinha A.A. Using rituximab (anti-CD20 antibody) in a patient with paraneoplastic pemphigus. *J. Drugs. Dermatol.* 2003; 2: 564–567.
129. Kanelli S., Ansell S.M., Habermann T., Inwards D.I., Tuinstra N., Witzig T.E. Rituximab toxicity in patients with peripheral blood malignant B-cell lymphocytosis. *Leuk. Lymphoma* 2001; 42: 1329–1337.
130. Burton C., Kaczmarski R., Jan-Mohamed R. Interstitial pneumonitis related to rituximab therapy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2690–2691.
131. Julien V., Perrin C., Peyrade F., Lemoigne F., Chichmanian B., Blaive B. A case of acute respiratory failure related to rituximab therapy. *Rev. Mal. Respir.* 2004; 21: 407–410.
132. Swords R., Power D., Fay M., O'Donnell R., Murray P.T. Interstitial pneumonia following rituximab therapy for immune thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 2004; 77: 103–104.
133. Alexandrescu D.T., Ditcher J.P., O'Boyle K., Albuemet M., Oiseth P.H., Wiernek P.H. Fatal intra-alveolar hemorrhage after rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 2321–2325.
134. Hainsworth J.D., Litchy S., Lamb M.R., Rodriguez G.I., Scroggin F.A., Greco F.A. First-line treatment with brief-duration chemotherapy plus rituximab in elderly patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma: phase II trial. *Clin. Lymphoma* 2003; 4: 36–42.
135. Benyunes M.C., Multani P.S., Saunders A. Interstitial pneumonitis related to rituximab therapy [response to Burton et al. 2003]. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2691.
136. Vose J.M., Link B.K., Grossbard M.L. i wsp. Long term follow-up of a phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated aggressive non-Hodgkin's lymphoma. 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 6–10, 2002, Philadelphia, USA. Abstract 1396.
137. Coiffier B., Feugier P., Sebban C. i wsp. Long-term results of the GELA study: R-CHOP vs CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 4–7, 2004, San Diego, USA. Abstract 1383.
138. van der Kolk L.E., Baars J.W., Prins M.H. i wsp. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 2002; 100: 2257–2259.
139. Edwards J.C.W., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 2001; 40: 205–211.
140. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 883–888.
141. Colombat P., Salles G., Brousse N. i wsp. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001; 97: 101–106.
142. Solal-Celigny P., Salles G.A., Brousse N. i wsp. Single 4-dose rituximab treatment for low-tumor burden follicular lymphoma (FL): survival analyses with a follow-up of at least 5 years. 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 4–7, 2004, San Diego, USA. Abstract 585.
143. Hiddemann W., Forstpointner R., Kneba M. i wsp. Combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) significantly improves time to treatment failure in first line therapy of follicular lymphoma. Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 4–7, 2004, San Diego, USA. Abstract 161.