

Maria Rinne

Folikulaarista lymfoomaa sairastavan potilaan *Pneumocystis jirovecii* –infektioit
bendamustiinihoidon aikana

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Maria Rinne

Folikulaarista lymfoomaa sairastavan potilaan *Pneumocystis jirovecii* –infektioit
bendamustiinihoidon aikana

TYKS Syöpäklinikka

Kevätlukukausi 2021

Vastuhenkilö: Sirkku Jyrkkiö

*Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -
järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

RINNE, MARIA: Follikulaarista lymfoomaa sairastavan potilaan *Pneumocystis jirovecii* –infektiot bendamustiinihoidon aikana

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 21 s.

TYKS Syöpätaudit

Syyskuu 2021

Tämän tutkimuksen tarkoitus on selvittää *Pneumocystis jirovecii* –pneumonian (PCP) esiintyvyyttä follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, joita on hoidettu bendamustiini-rituksimabi-kombinaatiohoidolla (RB) Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosien 2012–2017 aikana. Kyseessä on retrospektiivinen laatuhanke. Tällä hetkellä Tyksissä ei rutiininomaisesti käytetä profylaktista antibioottia kyseisen potilasryhmän RB-hoidon yhteydessä. Tavoitteena on siis selvittää, olisiko PCP–profylaksia aiheen tällä potilasryhmällä.

Tutkimuksessa on mukana potilaita, joilla on follikulaarisen lymfooman ICD-10-luokituksen mukainen diagnoosikoodi (C82). Joukosta on etsitty ne potilaat, jotka ovat saaneet joitain seuraavista mikrobilääkkeistä ollessaan hoidossa: Cotrim forte, Ditrin duplo, Dapsone, Dalacin, Primaquine tai Pentacarinat. Näitä käytetään *Pneumocystis jirovecii* –pneumonian hoidossa. Potilaiden osalta käydään läpi TT/HRTT-lausunnot sekä mahdolliset BAL:n tulokset. Tarkoitus, on myös selvittää infektiota edeltäviä ja sen aikana esiintyviä veren kuvan muutoksia (valkosolujen erittelylaskenta, lymfosyyttien immunofenotyyppitys). Tietopyyntö on tehty Auria tietopalvelusta edellä mainituilla määrityksillä. Lisäksi selvitettiin, kuinka moni follikulaarista lymfoomaa sairastava potilas sai tällä ajanjaksolla bendamustiinihoitoa, jotta nähdään, kuinka suurella osalla oli *Pneumocystiksen* aiheuttama infektio tai epäily siitä.

Edellä mainittujen kriteerien perusteella valikoitui kahdeksan potilasta. Potilaiden sairauskertomusten perusteella vain kolmella potilaalla oli selkeä kliininen epäily *Pneumocystiksen* aiheuttamasta keuhkokuumeesta. Yhteensä 93 potilasta, joilla on diagnoosikoodi C82, sai kyseisellä ajanjaksolla bendamustiinihoitoa eli 3,2 prosentilla potilaista oli epäily PCP:stä. Kuitenkaan yhtäkään varmennettua infektiota ei todettu.

Follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden RB-hoito ei vaikuttanut lisäävän riskiä sairastua *Pneumocystis jirovecii* –pneumoniaan. Potilailta mitatut CD4-tasot RB-hoitajien aikana olivat enimmäkseen alle viitearvojen. Osalle päädyttiin aloittamaan profylaktinen antibiootti, mikä osaltaan varmasti vähensi PCP:n esiintyvyyttä. Muita infektiota potilailla esiintyi hoitojen aikana. Tämän tutkimuksen perusteella ei saatu viitteitä siitä, että rutiininomainen PCP-profylaksi olisi tarpeen liittää bendamustiinihoitoon.

Asiasanat: Follikulaarinen lymfooma, bendamustiini, *Pneumocystis jirovecii*

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	2
2	TAUSTAA	3
	2.1 Follikulaarinen lymfooma	3
	2.2 Follikulaarisen lymfooman hoito	4
3	<i>PNEUMOCYSTIS JIROVECI</i> –KEUHKOKUUME	6
	3.1 Patofysiologia ja riskitekijät	6
	3.2 Taudinkuva ja diagnostiikka	6
	3.3 Hoito	7
	3.4 Profylaksia	8
4	TUTKIMUKSEN TAVOITE	10
5	AINEISTO JA MENETELMÄT	11
6	TULOKSET	12
7	POHDINTA	19
8	JOHTOPÄÄTÖKSET	20
	LÄHTEET	21

1 JOHDANTO

Perinteisesti lymfoomat eli imukudossyövät jaetaan Hodgkinin lymfoomaan ja non-Hodgkin lymfoomiin (NHL). Lymfoomat voidaan myös jaotella histologisesti kahteen päätyyppiin: B-solulymfoomiin ja T-solulymfoomiin. Uusia non-Hodgkin-lymfooma-tapauksia todetaan Suomessa vuosittain noin 1200 kappaletta. Follikulaarinen lymfooma on toiseksi yleisin non-Hodgkin-lymfoomatyyppeistä: se muodostaa noin 30 prosenttia tapauksista. Se on B-solulymfooma ja luonteeltaan indolentti eli hidaskasvuinen ja vähäoireinen. Todettaessa follikulaarinen lymfooma on usein laajalle levinnyt ja sillä on taipumus uusiutua hoidon jälkeen.^{5,7}

Huonoennusteisten ja oireisten tautien ensilinjan hoitona käytetään CD20-vasta-ainetta rituksimabia tai immunokemoterapiaa, jossa on yhdistetty solunsalpaajat sekä rituksimabi. Ensilinjan hoitona yleisimmin käytetään bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmää (RB).⁴ Muita vaihtoehtoja ovat rituksimabin ja CHOP:n (syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoloni) tai rituksimabin ja CVP:n (syklofosfamidi, vinkristiini, prednisoloni) yhdistelmähoidot.^{4,12,13}

Yleisimmät syöpähoitojen haitat liittyvät lääkkeiden luuydintoksisuuteen. Luuydinlaman aiheuttamat sytopeniat altistavat infektioille. Immunosuppression taustalla RB-immunokemoterapiaa saaneilla potilailla on bendamustiinin aiheuttama lymfopenia ja CD4-positiivisten T-solujen väheneminen. Tällöin potilaat ovat alttiita opportunistisille infektioille, kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeelle (PCP).^{1,11}

Pneumocystis jirovecii on opportunistinen sienipatogeeni, joka aiheuttaa immunosuppressoituilla potilailla keuhkokuumeita, kun soluvälitteiseen immunitettiin tulee häiriö. PCP on yleinen HIV-potilailla, joilla taudinkuva kehittyy hitaasti. Muissa immunosuppressioissa se kehittyy nopeammin. Oireina on kuivaa yskää, hengenahdistusta ja kuumetta. Diagnoosi tehdään useimmiten bronkoalveolaarihuuhtelun avulla. Saadusta nestenäytteestä voidaan PCR:n avulla eristää *Pneumocystis*.¹ Hoitona käytetään ensisijaisesti sulfa-trimetopriimia tai vaihtoehtoisesti klindamysiinin ja primakiinin yhdistelmää. Hoitoon voidaan liittää kortikosteroidi suun kautta.²

Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa selvitän *Pneumocystis jirovecii* –pneumonian esiintyvyyttä follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, joita on hoidettu rituksimabi-bendamustiini-kombinaatiohoidolla (RB) Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosien 2012–2017 aikana. Tarkoituksena on selvittää, hyötyisikö RB-hoitoa saavat potilaat profylaktisesta antibioottihoidosta. Jos opportunistista *Pneumocystis*-infektiota esiintyy runsaasti, tulisi antibiootin liittämistä hoitoon harkita.

2 TAUSTAA

2.1 FOLLIKULAARINEN LYMFOOMA

Folikulaarinen lymfooma on toiseksi yleisin non-Hodgkin-lymfoomatyypiksi. Potilaat ovat sairastuessaan keskimäärin 60–70-vuotiaita, mutta tautia esiintyy kaikissa ikäryhmissä. Laajasta levinneisyydestä huolimatta suuri osa potilaista on oireettomia ja lymfoomaan liittyviä yleisoireita eli B-oireita, joita ovat kuumeilu, painonlasku ja yöhikoilu, esiintyy harvoin. Suurentunut imusolmuke on follikulaarisen lymfooman tyypillisin ensioire.^{5,13}

Lymfoomasolukko on lähtöisin itukeskuksen B-soluista: pääasiassa sentrosyyteistä ja mukana on vaihtelevasti myös sentroblasteja. Imusolmuke on täynnä follikkeleja eli kasvutapa on nodulaarinen. Follikulaaristen lymfoomien luokitus tapahtuu sentroblastien määrän perusteella. Gradukset eli pahanlaatuisuusasteet I-IIIa ovat luonteeltaan indolenteja. IIIb on harvinaisempi, nopeakasvuinen tautimuoto.^{5,12}

Diagnoosia varten tarvitaan kokonainen imusolmuke tuorenäytteeksi. Diagnoosi tehdään morfologian ja immunohistokemiallisten värjäysten perusteella. Follikulaarinen lymfooma on positiivinen bcl-6- ja CD10-itukeskusmerkkiaineen suhteen, useimmiten se on myös CD20-positiivinen. 80 prosentissa tapauksista todetaan kromosomitranslokaatio t(14;18), jonka seurauksena bcl-2 yliekspressoituu. Levinneisyyden selvittämiseksi tehdään vartalon ja kaulan tietokonetomografiatutkimus (TT). Lymfoomien levinneisyys kuvataan Ann Arborin levinneisyysluokituksen mukaan. Se on jaettu neljään luokkaan (I-IV). Luokitus perustuu leviämiseen imusolmukealueilla ja mahdollisiin ekstrapodaalisiin kudoksiin. Esimerkiksi jos tautia on yhdellä imusolmukealueella, on luokitus I ja jos tauti on levinnyt viereiseen ekstrapodaaliseen kudokseen, on luokitus IE. Luokituksissa otetaan myös huomioon levinneisyys pallean suhteen. Laajasti ekstrapodaalielimiin levinnyt tauti on luokkaa IV.¹⁴

Uusia follikulaarisia lymfoomia todetaan Suomessa vuosittain noin 200–300 kappaletta. Tautia vaikuttaisi esiintyvän suurin piirtein saman verran miehillä ja naisilla Suomessa. Vuonna 2017 Suomessa todettiin 141 uutta tapausta miehillä ja 152 naisilla. 2016 vastaavat luvut olivat 140 ja 159. Varsinais-Suomessa vuonna 2017 todettiin 12 uutta tapausta miehillä ja 11 naisilla. Koko Tyksin erityisvastuualue huomioiden (ml. Satakunta ja Vaasa) todettiin vuonna 2017 miehillä 18 uutta tapausta ja naisilla 26.⁷

Elinajan ennuste on hyvin vaihteleva, mutta keskimäärin se on noin 10 vuotta. Ennustetta arvioitaessa käytetään FLIPI-luokitusta. Luokituksessa saa yhden riskipisteen kustakin: ikä yli 60

vuotta, hemoglobiini alle 120 g/l, laktaattidehydrogenaasin aktiivisuus suurentunut, levinneisyys Ann Arborin luokkaa III-IV tai tautimuutoksia yli neljällä imusolmukealueella. Mitä enemmän on pisteitä, sitä huonompiennusteinen tauti on kyseessä.¹⁴ Follikulaarinen lymfooma muuntuu vajaalla kolmasosalla potilaista nopeakasvuiseksi diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi.⁵

2.2 FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN HOITO

Gradukset I-IIIa hoidetaan kaikki samojen suositusten mukaan. Gradus IIIb hoidetaan diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman tapaan. Oireetonta potilasta, jonka tautimassa on vähäinen, voidaan seurata ilman aktiivihoitoa. Levinneiden ja indolenttien follikulaaristen lymfoomien hoidon tavoite asetetaan potilaan kanssa hoitoneuvottelussa, jossa otetaan huomioon muun muassa oireet, potilaan ikä ja muut sairaudet sekä levinneisyys. Pääasiassa tauti on parantumaton. Sädehoitoa voidaan hyödyntää, jos tauti on rajoittunut yhdelle tai kahdelle imusolmukealueelle (ST I-II).^{5,14,15}

Huonoennusteisten ja oireisten tautien ensilinjan hoitona käytetään CD20-vasta-ainetta rituksimabia tai immunokemoterapiaa, jossa on yhdistetty solunsalpaajat ja rituksimabi. Ensilinjan hoitona yleisimmin käytetään bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmää (RB) tai rituksimabin ja CHOP:n tai rituksimabin ja CVP:n yhdistelmähoitoa.^{4,12,13} RB-hoito antaa hyvän hoitovasteen. CHOP-pohjaisella hoidolla hoitovasteet ovat lähes yhtä hyvät, mutta hoitojen haittavaikutusprofiilit ovat erilaiset (Taulukko 1).⁴

Uusiutuneen taudin hoidossa käytetään samoja solunsalpaajahoitoja kuin ensilinjan hoidossakin. Radioimmunoterapia on myös uusiutuneen taudin hoitovaihtoehto. Hoitovasteen kesto lyhenee uusiutuneessa taudissa. Ylläpitohoitona voidaan käyttää rituksimabia niin ensihoidon kuin relapsinkin jälkeen.⁵

Yleisimmät hoitojen haitat liittyvät lääkkeiden luuydintoksisuuteen – luuydinlaman aiheuttamat sytopeniat altistavat infektioille. Immunosuppression taustalla RB-immunokemoterapiaa saaneilla potilailla on bendamustiinin aiheuttama lymfopenia ja CD4-positiivisten T-solujen väheneminen. Tällöin potilaat ovat alttiita opportunistisille infektioille.^{1,11} Bendamustiini on alkyloiva syöpälääke, jonka sytosidinen sekä antineoplastinen vaikutus perustuu ristisidosten muodostumiseen yksittäisten ja kaksinkertaisten DNA-säikeiden välille. Se häiritsee muun muassa DNA:n korjausta ja synteesiä. Bendamustiinin antineoplastinen vaikutus lymfooman hoidossa on osoitettu kokeellisissa in vivo – kasvainmalleissa ihmisten, hiirien ja rottien kasvaimilla.¹¹

Taulukko 1. RB- ja R-CHOP-hoidon haittavaikutusten vertailua.⁴

	RB	R-CHOP
Elinaika, jolloin tauti ei etene (PFS=progression-free survival)	69,5 kk	31,2 kk
Alopecia	0 %	100 %
Hematologinen toksisuus	30 %	68 %
Infektiot	37 %	50 %
Perifeeriset neuropatiat	7 %	29 %
Stomatiitti	6 %	19 %
Erythema-ihoreaktiot	16 %	9 %

Kohtuullisen tuoreessa Journal of Clinical Oncology –lehden artikkelissa julkaistiin tuloksia tutkimuksesta, jossa verrattiin bendamustiini-rituksimabin ja R-CHOP:n tai R-CVP:n käyttöä ensilinjan hoitona potilaille, joilla on indolentti NHL tai manttelisolulyymfooma. Potilaita seurattiin viiden vuoden ajan. Viiden vuoden aikana 65,5 %:lla RB-hoitoa saaneista tauti ei ollut edennyt. R-CHOP/R-CVP-hoitoa saaneista 55,8 %:lla tauti ei ollut edennyt tänä aikana (HR 0,61 (95 % CI, 0,45-0,85; P=0,0025)). RB-hoitoa saaneilla ilmeni myös seuranta-aikana vähemmän komplikaatioita (event-free survival) (P=0,0020) ja heillä vaste kesti pidempään (duration of response) (P=0,0134). Eloönjäämisasteessa (Overall survival rate eli OS) ei ollut merkittävää eroa. RB-hoitoa saaneilla esiintyi enemmän sekundaarisia maligniteetteja. Kokonaisuudessaan RB-hoidolla saatiin pitkällä ajanjaksolla hillittyä taudin etenemistä paremmin ja sitä pitäisi käyttää ensilinjan hoitona kyseisillä potilailla R-CHOP/R-CVP-hoidon sijaan.⁶

3 PNEUMOCYSTIS JIROVECI -KEUHKOKUUME

3.1 PATOFYSIOLOGIA JA RISKITEKIJÄT

Pneumocystis jirovecii on sienipatogeeni. Aiemmin se luokiteltiin alkueläimeksi. Siitä esiintyy kahta erilaista muotoa: suurempi kystamainen ja pienempi trofotsoiitti. *Pneumocystista* esiintyy maailmanlaajuisesti ja suurin osa saa tartunnan lapsuusiässä. Se leviää pisaratartuntana ja itämisaika on noin 4–8 viikkoa. Suurimmalla osalla tauti on täysin oireeton. *Pneumocystis jirovecii* on opportunistinen patogeeni, joka aiheuttaa immunosuppressoiduilla potilailla varsinaisia klinisiä infektioita eli keuhkokuumeita, kun soluvälitteiseen immuniteettiin tulee häiriö. Tällöin on suurimmassa osassa tapauksista kyse piilevän infektion aktivoitumisesta, mutta uusi infektiokin on mahdollinen aikuisiällä. Sairastumisen syy on T-lymfosyyttien määrän väheneminen tai niiden toiminnan heikkeneminen, mikä voi johtua perustaudista tai esimerkiksi syöpähoidoista.^{1,3}

Riskitekijöitä *Pneumocystis jirovecii* -pneumonialle (PCP) ovat HIV, malignit sairaudet (etenkin hematologiset), immunosuppressiivinen lääkitys, kuten prednisoloni, muut immunosuppressiiviset tilat sekä elinsiirto. Glukokortikoidilääkitys lisää riskiä pitkäaikaisessa käytössä, esimerkiksi prednisoni vähintään 20 mg päivässä yli kuukauden ajan. Koska autoimmuunitauteja sairastavat potilaat käyttävät paljon immunosuppressiivisia lääkkeitä, PCP:tä esiintyy myös esimerkiksi nivelreuma- ja SLE-potilailla. Potilas on merkittävässä riskissä sairastua, jos CD4-solut ovat alle $0,200 \times 10^9/l$. PCP:ssä alveolit eli keuhkorakkulat täyttyvät eosinofiilisella massalla, joka on vaahtomaista ja sisältää leukosyyttejä sekä vaurioituneita ja eläviä taudinaiheuttajia.^{1,2}

3.2 TAUDINKUVA JA DIAGNOSTIIKKA

Diagnostiikassa on otettava huomioon potilaan riskitekijät PCP:lle. Jos potilas on saanut esimerkiksi lymfoomaan immuunijärjestelmää heikentävää solunsalpaajahoitoa, on tällöin riski kohonnut. Oireina on useimmiten kuivaa yskää, hengenahdistusta ja kuumetta. HIV-potilailla tauti kehittyy useimmiten hitaasti ja on lievempi sekä ennuste parempi muihin potilasryhmiin nähden. Muissa immunosuppressiivisissa tiloissa, etenkin syöpäpotilailla, se kehittyy nopeammin ja voi olla henkeä uhkaava. Tautiin voi liittyä hengitysvajausta, joka näkyy madaltuneena veren happisaturaationa. Verikaasuanalyysin avulla voidaan täsmentää, kuinka paha hypoksia potilaalla on. Vaikeassa taudinkuvassa happisaturaatio voi laskea alle 93 prosenttiin. Potilailla esiintyy vaihtelevasti myös takypneaa ja takykardiaa.¹

Diagnoosi tehdään (tarvittaessa päivystyksellisen) bronkoalveolaarihuuhtelun (BAL) avulla. Tähystystutkimuksessa saadaan nestenäyte, josta taudinaiheuttaja voidaan osoittaa. BAL on

suhteellisen raskas tutkimus etenkin huonokuntoiselle potilaalle. Tavalliseen bronkoskopiaan verrattuna BAL aiheuttaa enemmän hypoksiaa, joten happisaturaation tulisi ennen toimenpidettä olla yli 90 prosenttia.⁸ Näytteeksi kelpaa myös keuhkobiopsia. Yskösnäytteitäkin voidaan käyttää, mutta kyseiset näytteet eivät ole niin edustavia. Osoittaminen voidaan tehdä kolmella eri menetelmällä. PCR:n avulla voidaan tehdä nukleinihapon osoitus *Pneumocystiksen* havaitsemiseksi. Erilaisia värjäyksiä on myös käytössä, kuten giemsa- ja hopea-metenamiinivärjäys. Ensimmäinen havaitsee trofotsoiitit ja jälkimmäinen kystamuodot. Kolmas tapa on antigeenin osoitus immunofluoresenssi-tekniikalla, joka havaitsee yleensä ainoastaan kystamuodot. Jos PCR:ää ei ole saatavilla, kannattaa yhdistää värjäys ja antigeenin osoitus. PCR on ehdottomasti Suomessa ensisijainen menetelmä hyvän herkkyytensä vuoksi. Tosin vääriä positiivisia esiintyy jonkin verran.¹ BAL:n suorittamiseen liittyy myös epävarmuutta. On mahdollista, että BAL:n avulla ei saada riittävän edustavaa näytettä, jolloin voisi tulla vääriä negatiivisia tuloksia. Tätä ei kuitenkaan ole juurikaan tutkittu, joten ei ole tarkkaan tiedossa, kuinka paljon epävarmuutta tutkimukseen liittyy.

Thorax-röntgen ei ole diagnostiikassa kovinkaan spesifi. Osalla potilaista thorax-kuva voi olla täysin normaali. Oireet ovat monesti voimakkaampia kuin röntgen- ja auskultaatiolöydösten perusteella voisi ajatella. Osalla näkyy thorax-röntgenissä bilateraalisesti diffuusit infiltraatit. Tietokonetomografiaa/HRTT:tä käytetään myös diagnostiikassa. Sen avulla voidaan havaita *Pneumocystikselle* tyypillisiä mattalasinmuutoksia.^{1,2}

3.3 HOITO

Huonokuntoiselle potilaalla kannattaa aloittaa hoito empiirisesti, jos on selkeä kliininen epäily. Hoitamattomana PCP johtaa immunisuppressoiduilla potilailla melkein aina kuolemaan. Hoitona toimii ensisijaisesti trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmähoito. Hoidon kesto on lähtökohtaisesti 21 päivää. Vaihtoehtoisena antibioottihoitona voidaan käyttää klindamysiinin ja primakiinin yhdistelmää. Sulfa-allergisille antibiootiksi sopii inhaloitava pentakarinaatti. Vaikeassa taudinkuvassa voidaan kombinoida antibiootihoidon rinnalle suun kautta otettava kortikosteroidi, esim. prednisoni laskevin annoksien. Ensimmäinen kortisoniannos annetaan 15–30 min ennen ensimmäisen mikrobilääkkeen antoa. Akuutissa vaiheessa mikrobilääke annetaan laskimonsisäisesti. Tilanteen rauhoittuessa voidaan vaihtaa lääke suun kautta annettavaksi samansuuruisena annoksena. Vaste hoidolle tulee yleensä 4–9 päivän sisällä. Kolmen viikon hoidon jälkeen jatketaan tyypillisesti estolääkitystä. Jos potilaan vointi heikkenee edelleen neljännen hoitopäivän kohdalla, kannattaa pohtia muiden taudinaiheuttajien mahdollisuutta. Hapautumisesta,

ravitsemuksesta ja nestehoidosta tulee myös tarkkaan huolehtia.^{1,2} Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla pneumonia hoidetaan klindamysiin ja primakiinin yhdistelmällä.³

3.4 PROFYLAKSIA

HIV-potilailla käytetään rutiininomaisesti *Pneumocystis*-estolääkitystä, jos CD4-solut laskevat alle $0,200 \times 10^9/l$. Ensisijaisesti käytetään trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmää. Tämän on todettu suojaavan myös toksoplasman aiheuttamalta enkefaliitilta. PCP-profylaksiaa käytetään myös elinsiirtopotilailla. HIV-potilailla estolääkitys voidaan lopettaa, kun CD4-solut nousevat edellä mainitun rajan yli. Lähtökohtaisesti estolääkitystä jatketaan niin kauan, kunnes immuunipuutostila on korjaantunut.^{1,2}

Muita profylaksin aiheita on kuvattu kirjallisuudessa (taulukko 2): allogeeninen ja autologinen kantasolusiirto, CAR-T-soluhoito, fludrabiini, kladrabiini, tai bendamustiini osana solunsalpaajahoitoa, idelalisibi sekä temotsolomidi. Profylaktinen annos sulfa-trimetopriimia on 80/400 mg. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää pentamidiini-inhalaatiota.²

Taulukko 2. Esimerkkejä *Pneumocystis*-profylaksin indikaatioista ja hoidon kestosta.^{2,3}

Indikaatio	Profylaksin kesto
CD4 < 0,2 x 10 ⁹ /l yli kuukauden ajan	Kunnes 3 kk yli 0,2 x 10 ⁹ /l. HIV-potilailla viruksen kopiomäärän oltava tarpeeksi matala, jotta profylaksi voidaan lopettaa.
Aiemmin sairastettu PCP	Immunosuppressiivisen hoidon ajan
Akuutti lymfaattinen leukemia	Induktiohoidon alusta ylläpitoon loppuun
Allogeeninen kantasolusiirto	12 kk
Autologinen kantasolusiirto	6 kk
Kiinteän elimen siirto	Vähintään 6 kk, elinkohtaisesti joskus enemmän tai jos rejektio
Elinsiirtopotilaan solunsalpaajahoito	Hoidon ajan ja 3–6 kk lopetuksesta
Yli 1 kk glukokortikoidihoito (prednisoni > 40 mg/vrk)	Käytön ajan sekä lymfopenian korjaantumiseen saakka
Yli 1 kk glukokortikoidihoito (prednisoni > 20 mg/vrk) ja jokin muu immunosuppressio kuten syöpä	Käytön ajan sekä lymfopenian korjaantumiseen saakka
Fludarabiini, kladribiini, bendamustiini tai alemtutsumabi	Käytön ajan ja 6 kk lopetuksen jälkeen
CAR-T-soluhoido	3 kk

4 TUTKIMUKSEN TAVOITE

Tässä tutkimuksessa selvitän *Pneumocystis jirovecii* –pneumonian (PCP) esiintyvyyttä follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, joita on hoidettu bendamustiini-rituksimabikombinaatiohoidolla (RB) Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosien 2012–2017 aikana. Kyseessä on retrospektiivinen laatuhanke. Tällä hetkellä Tyksissä ei rutiininomaisesti käytetä profylaktista antibioottia kyseisen potilasryhmän RB-hoidon yhteydessä. Tavoitteena on siis selvittää, olisiko *Pneumocystis jirovecii* –profylaksia aiheen tällä potilasryhmällä.

5 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksessa on mukana potilaita, joilla on follikulaarisen lymfooman ICD-10-luokituksen mukainen diagnoosikoodi (C82). Joukosta on etsitty ne potilaat, jotka ovat saaneet joitain seuraavista mikrobilääkkeistä ollessaan hoidossa: Cotrim forte, Ditrin duplo, Dapsone, Dalacin, Primaquine tai Pentacarinat. Näitä käytetään *Pneumocystis jirovecii* -pneumonian hoidossa. Potilaiden osalta käydään läpi TT/HRTT-lausunnot sekä mahdolliset BAL:n tulokset. Tarkoitus, on myös selvittää infektiota edeltäviä ja sen aikana esiintyviä verenkuvan muutoksia. Erityisesti kiinnitetään huomiota potilaiden valkosolujen erittelylaskentaan. Tietopyyntö on tehty Auria tietopalvelusta edellä mainituilla määrityksillä. Lisäksi selvitettiin, kuinka moni follikulaarista lymfoomaa sairastava potilas sai tällä ajanjaksolla bendamustiinihoitoa, jotta nähdään, kuinka suurella osalla oli *Pneumocystis*-infektio tai epäily siitä.

6 TULOKSET

Edellisessä kappaleessa määritellyt vaatimukset täytti 8 potilasta (Taulukko 3). Tämän joukon potilaat saivat follikulaarisen lymfooman diagnoosin keskimäärin 65 vuoden iässä. Miehiä oli viisi ja naisia kolme. Jokaiselta potilaalta määritettiin hoitojen aikana valkosolujen erittelylaskenta. Neutrofiilien ollessa alle 1 katsotaan potilaan olevan altis vakaville bakteeri-infektioille. Osalta määritettiin lymfosyyttien immunofenotyyppitys (B-ly-tyyppi) hoitojen aikana, osalta hoitoja ennen ja osalta hoitojen jälkeen. CD4-solujen viitearvot ovat 410–1590 E6/l ja CD19-solujen 90–660 E6/l.

Potilas 1 sai ensilinjan hoitona COP-sytostaatit hyvällä hoitovasteella. Histologisesti tauti oli follikulaarinen lymfooma gradus I-II. Ensimmäisen relapsin yhteydessä annettiin RB-hoito. Urtikariareaktion vuoksi rituksimabi jätettiin pois toisen syklin jälkeen, mutta potilas sai hyvän vasteen pelkällä bendamustiinilla. Yhteensä annettiin kuusi sykliä. Hoidon aikana neutrofiilit olivat alimmillaan 0,73. CD4-solut olivat hoitojen aikana 286 ja CD19-solut 0. Kuukauden jälkeen viimeisen syklin loputtua potilas joutui osastohoitoon E.coli-sepsiksen vuoksi. Tällöin CD4-solut olivat 108 ja CD19-solut 92. Runsaan vuoden päästä tauti jälleen uusiutui. Potilas kuumeili ja keuhkokuivassa oli pneumoniaan sopiva löydös. Tauti ei reagoanut kefuroksiimille. HRTT:ssä oli nähtävissä mattalasimaisuutta opportunisti-infektioon sopien. Ditrin duplo aloitettiin empiirisesti PCP-ajatuksella ja sytostaattien aloitus viivästyi. Potilaalla oli hengenahdistusta ja happisaturaatio oli 90 prosenttia. BAL-näytteet kuitenkin jäivät negatiivisiksi. Antibiootilla ei kuumeiluun ja CRP-tasoon vastetta saatu. Potilaan kohdalla päädyttiin, että kuumeen ja keuhkolöydösten taustalla olisi kuitenkin primaaritaudin paheneminen. Ditrin duplo pudotettiin profylaktiseen annokseen ja aloitettiin IE-hoidot (MINE-pohjalla). Lymfooma oli transformoitunut diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi. Potilas 1 ei siis saanut RB-hoidoista *Pneumocystiksen* aiheuttamaa infektiota.

Potilas 2:lla oli imusolmuke-suurentumia, joista saatiin biopsiassa diagnoosiksi follikulaarinen lymfooma gradus I-II. Ensilinjan hoitona annettiin RB-hoito. Leukosytoosin vuoksi ensimmäinen sykli annettiin ilman rituksimabia. Hoitojen aikana neutrofiilit pysyivät jatkuvasti viitteissä tai hiukan yli viitteen ylärajan. Luustossa oli myös tuumorimuutoksia. Kylkilubiopsiasta saatiin diagnoosiksi nodulaarinen sklerosoiva Hodgkinin tauti. Potilas sai kolme sykliä RB-hoitoa ja todettiin huono vaste. Vaihdettiin tilalle R-CEOP, josta ei myöskään saatu hyvää vastetta. Päädyttiin palliatiiviseen hoitolinjaan. Vointi pysyi pitkään stabiilina. Käytössä oli myös Prednisolon 20 mg helpottamaan oireita. 1,5 vuotta viimeisen sytostaattihoidon jälkeen tehtiin HRTT kuukausia jatkuneen hengenahdistuksen vuoksi. Löydökset voisivat sopia opportunistiseen sieni-infektioon tai lymfooman keuhkoaffisioon. *Pneumocystiksen* PCR oli positiivinen, mutta

värjäykset negatiiviset. Kliininen kuva ja keuhkoinfiltraatti eivät infektiolääkärin mukaan sopineet PCP:hen. CD4-solut olivat 190 ja CD19-solut 3. CD4-solujen mataluuden vuoksi aloitettiin Cotrim profylaktisella annoksella. Jälleen puolen vuoden päästä potilas päätyi osastolle septisen infektion vuoksi. HRTT:ssä tällä kertaa mattalasimuutoksia. Kunto ei kuitenkaan kestänyt BAL-tutkimusta. Aloitettiin empiirisesti Cotrim hoitoannoksella. Mattalasimuutokset vähentyivät hoidon myötä. kuitenkin vointi heikentyi ja siirryttiin saattohoitoon. Ruumiinavauksessa löydettiin molemminpuolinen märkäinen pneumonia. Peruskuolinsyy oli loppujen lopuksi Hodgkinin lymfooma. Kuoleman aiheuttaneen pneumonian etiologia ei varmistunut. Potilas ei kuitenkaan saanut *Pneumocystiksen* aiheuttamaa keuhkokuumetta RB-hoidon komplikaationa.

Vatsakipujen vuoksi potilas 3:lle tehtiin kuvantamistutkimuksia ja löydettiin follikulaarinen lymfooma gradus IIIA. Ensilinjassa annettiin R-CHOP-hoitoa kuusi sykliä. CD4-solut olivat 52 ja CD19-solut 0 hoitojen päätyttyä. Saatiin hyvä vaste. Hoitojen loputtua oli kuumeilua, mutta HRTT:ssä ei ollut poikkeavaa. Ei tehty BAL-tutkimusta. Kuumeilukin ohittui ja vointi kohentui. CMVNH (sytomegalovirus) oli raja-arvoinen (100) verestä. Ei kuitenkaan ollut näyttöä opportunistisesta infektiosta. Alle vuoden päästä tauti uusiutui, jolloin hoitona RB. Aluksi saatiin vaste, mutta kaulan tuumori lähti kuitenkin kasvuun ja tilalle vaihdettiin MINE-hoito. Lymfooma oli transformoitunut diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulyymfoomaksi.

Potilas 4:llä patologi epäili aluksi jääleikkeen perusteella follikulaarista lymfoomaa, mutta diagnoosi varmistui jälkikäteen manttelisolulyymfoomaksi. Potilas sai vuoron perään R-CHOP- ja R-maxi-CHOP-hoidot ensilinjan hoitona. Tehtiin myös autologinen ja allogeeninen kantasolusiirto. Uusineissa taudissa annettiin hoidoksi bendamustiini-bortetsomibi-rituksimabi, johon saatiin erinomainen vaste. Hoitojen jälkeen CD4-solut olivat 40 ja CD19-solut 0. Potilaalla oli useamman kuukauden hakkaavaa yskää ja limaisuuttakin uutena oireena, minkä vuoksi tehtiin HRTT, jossa ei mattalasimuutoksia tai muutakaan poikkeavaa todettu. BAL-tutkimusta ei tehty. Todettiin sinuiitti. Ditrin duplo potilaalla oli lääkityksessä jo entuudestaan profylaktisella annoksella.

Potilaalle 5 tehtiin kuvantamisia laihtumisen, kuumeilun ja särkyjen vuoksi. Kainalon imusolmukkeesta saatiin diagnoosiksi follikulaarinen lymfooma gradus I-II. Ensilinjan hoitona annettiin RB. Kuusi päivää ensimmäisen syklin jälkeen potilas joutui korkean kuumeen vuoksi osastohoitoon. Todettiin sytomegaloviremia eli CMVNH (kopiota/ml) oli kohtalaisesti koholla 850. Valcytellä vointi kohentui. CD4-solut olivat tällöin 902 ja CD19-solut 4. Saatiin osittainen vaste kolmannen syklin jälkeen. Hoitojen aikana ilmaantui gradus IV neutropenia: neutrofiilit olivat alimmillaan 0,24. Valkoslukasvutekijähoidolla neutrofiilit korjaantuivat. Oikean käden rystysen

infektioon sai antibioottihoidon. RB-hoitoja jatkettiin. CD4-solut olivat 96. Ditrin duploa ei voitu aloittaa valkosolujen mataluuden vuoksi (leuk 2,0; neutr 0,71). Informoitu potilasta PCP:n oireista. Ditrin duplo päästiin lopulta aloittamaan profylaktisella annoksella RB-hoidon päätyttyä. CD4-solut olivat alimmillaan hoidon aikana 75 ja CD19-solut 0. CD4-taso lähti hiukan nousuun ja tauotettiin Ditrin duplo, jotta saataisiin valkosolutasot nousemaan. Kontrolleissa ei näkynyt merkkejä lymfooman uusimisesta ja potilas on edelleen remissiossa. Potilaalle oli tehty HRTT ennen lymfoomadiagnoosia rintapistoksen ja pleuranesteilyn vuoksi. Taustalla oli myös asbestialtistus. Ei siis ollut epäilyä *Pneumocystiksen* aiheuttamasta taudista.

Potilaalla 6 oli ollut oireena hengästymistä, lämpöilyä ja laihtumista. Todettiin pleuranestettä ja suurentuneita imusolmukkeita. Diagnoosiksi saatiin follikulaarinen lymfooma gradus I-II. Pleuranesteilyn vuoksi dreneerattiin useaan otteeseen. Aloitettiin RB-hoidot. Ensimmäinen sykli annettiin ilman rituksimabia. Tämän jälkeen joutui osastohoitoon *Staphylococcus hominis* -sepsiksen vuoksi. Neutrofiilit olivat muuten viitteissä, mutta ennen kuudetta sykliä laskivat ad 0,6. Arvo lähti nousuun ja saatiin annettua viimeinen sykli. Muutama kuukausi hoitojen loppumisen jälkeen oli neutropeniaa (0,89), lymfopeniaa (0,32) ja CRP:n nousua (32). Hiukan oli rasitushengenahdistusta, mutta ei muuten infektiioireita. Aloitettiin Ditrin duplo empiirisesti *Pneumocystis*-ajatuksella. HRTT:ssä ei ollut tähän viittaavaa. Muutokset sopivat lymfoomarelapsiin. Tällöin CD4-solut olivat 34 ja CD19-solut 4. Pleurabiopsiasta vastaukseksi saatiin diffuusi suurisoluuinen B-solulymfooma eli lymfooma oli transformoitunut. Ditrin duplo pudotettiin profylaktiseen annokseen.

Potilaalle 7 ei tarkkaa diagnoosia saatu. Diagnoosiksi jäi B-solulymfooma, joka parhaiten sopisi gradus I-II follikulaariseksi lymfoomaksi. Aloitettiin vinkristiini-syklofosfamidi-hoito. Tämän jälkeen jatkettiin R-COP-hoidolla. Vaste-TT:ssä näkyi mattalasimuutoksia, minkä vuoksi tehtiin HRTT, jossa näkyi NSIP-tyyppiset mattalasimaiset perifeeriset muutokset viitaten lääkeainereaktioon. Annettiin kortisonihoitoa ja jätettiin viimeinen sykli antamatta. Mattalasimaisuus poistui kontrolleissa, mikä vahvisti epäilyä, että taustalla oli lääkeainereaktio. Vuoden päästä hoitojen loppumisesta todettiin relapsi. Kyseessä oli follikulaarinen lymfooma gradus IV. Suunniteltiin bendamustiinihoitoa, mutta ei päästy tätä heti aloittamaan, koska bilirubiini nousi ad 65 ja bendamustiini on kontraindisoitu arvon ollessa yli 50. Aloitettiin siis hoito prednisolonilla ja syklofosfamidilla. Valkosolut olivat matalat (leuk 0,3; neutr 0,07). Potilas sai valkosolukasvutekijää ja bilirubiini laski, joten päästiin aloittamaan bendamustiini. Rituksimabia ei aloitettu mahdollisen lääkeainereaktion vuoksi. Hoidon alussa CD4-solut olivat 39 ja CD19 11.

Päädyttiin aloittamaan Ditrin duplo solujen mataluuden vuoksi profylaktisella annoksella. Hoidon lopussa CD4 oli 38 ja CD19 1. Saatiin hyvä osittainen hoitovaste. Potilaan vointi myöhemmin heikkeni; todettiin peritoniitti sekä virtsatieinfektio ja päädyttiin saattohoitoon.

Potilaalla 8 todettiin leukemisoitunut follikulaarinen lymfooma gradus II, stage IVb, FLIPI 4. R-CHOP-hoitoon sai kliinisesti hyvän vasteen. Hoidon aikana oli yksi neutropeeninen kuume-episodi. Sytostaattien jälkeen aloitettiin rituksimabi-ylläpitohoito. Potilas sai allergisen reaktion ja hoito lopetettiin. Runsaan vuoden päästä hoitojen loppumisesta todettiin tautiprogresio. Aloitettiin bendamustiini, johon saatiin hyvä vaste. Luuydin oli puhdas ja päästiin remissioon. Aloitettiin tämän jälkeen intensiivihoidot; potilas sai HD-syklofosfamidia ja autologisen kantasolusiirron. Ditrin duplo meni estolääkityksenä hetken ajan, koska CD4-solut olivat 152. 2,5 vuoden kuluttua todettiin tautiprogresio. Diagnoosiksi saatiin follikulaarinen lymfooma gradus I-II. Ei ollut luuydinaffisiota. Aloitettiin RB-hoito, jonka alussa CD4-solut olivat 844 ja CD19-solut 50. Neutrofiilit olivat alimmillaan hoidon aikana 0,69. Neljännen syklin jälkeen tehtiin allogeeninen kantasolusiirto. Kantasolusiirron jälkeen aloitettiin Cotrim forte PCP-profylaksiaksi. Tämän jälkeen oli kuivaa yskää, kuumeilua ja CRP:n nousua, joiden vuoksi tehtiin HRTT. Todettiin pesäkkeet, joiden ympärillä oli mattalasihalo. Pesäkkeet sopivat neutropeenisellä potilaalla angioinvasiivisen *Aspergilluksen* aiheuttamaksi. Lisäksi todettiin alalohkoissa perifeeristen bronkiolien limaretentiota. CD4-solut olivat 2 ja CD19-solut 0 ja nähtävissä oli sytomegaloviremia. Ambisome-lääkityksellä HRTT siistiytyi. CRP:n nousun vuoksi päädyttiin vielä tekemään BAL, jossa RSV oli positiivinen ja CMVn 100. Viljelyssä kasvoi *Actinomyces odontolyticus*. Infektio-ongelmat hellittivät. Useamman vuoden jälkeen todettiin HRTT:ssä parenkyymikonsolidaatti, joka oli sieni-infektiosuspekti. Infektio hellitti vorikonatsolilla ja *Pneumocystis*-profylaksia päästiin lopulta lopettamaan.

Yhdelläkään potilaalla ei siis ollut varmennettua bendamustiinihoidon aikaista tai jälkeistä *Pneumocystis*-infektiota. BAL-näytteenotolla voidaan saada informaatiota mahdollisesta infektiosta alveolitasolta asti. Immunosuppressoitujen potilaiden keuhkoinfektioissa BAL-näytteestä on todettu olevan ratkaisevaa hyötyä.⁸ Yhden potilaan BAL-tutkimuksesta saatiin positiivinen PCR *Pneumocystiksen* osalta. PCR-menetelmä on hyvin herkkä, joten on mahdollista, että moni taudin kantaja saa positiivisen tuloksen, vaikkei aktiivista infektiota olisikaan.¹ Näin kävi todennäköisimmin aineiston potilaalla, koska kliininen kuva ja radiologinen löydös eivät sopineet varsinaisesti *Pneumocystiksen* aiheuttamaan infektiioon. Värjäyksetkin jäivät negatiivisiksi.

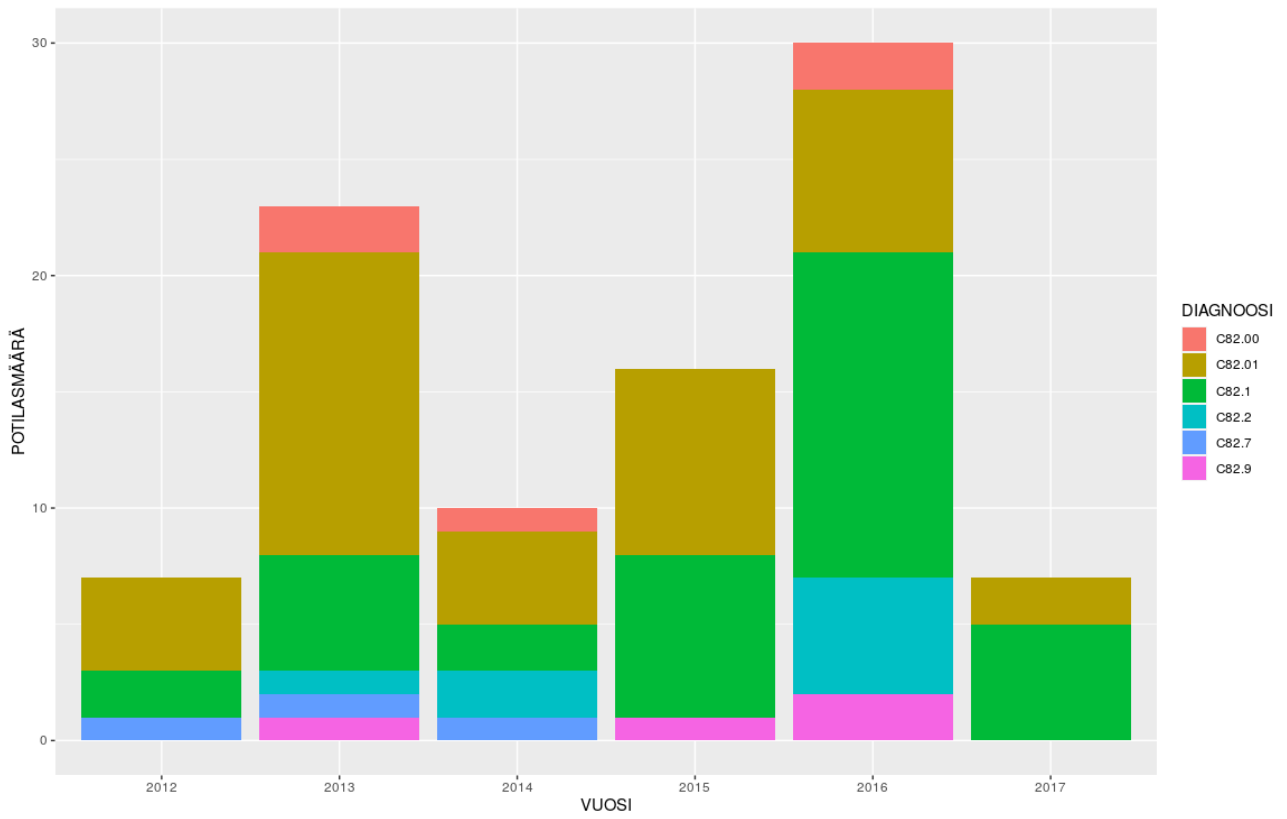
Vain kaksi kahdeksasta aineiston potilaasta on edelleen tänä päivänä elossa. Jokaisella potilaalla oli jonkin hoitojakson aikana viitteitä heikosta immuunijärjestelmän toiminnasta. Osalla immuunivaje näkyi neutrofiilien ja osalla CD4-lymfosyyttien vähytenä. Osalla oli todettavissa opportunistisia infektioita ja moni joutui osastohoitoon septisen infektion vuoksi. Usean potilaan välitön kuolinsyy olikin akuutti infektio. Heikko immuunijärjestelmän toiminta voisi viitata heikompaan pitkäaikaisennusteeseen, sillä 75 prosenttia potilaista oli jo menehtynyt.

Vuosina 2012–2017 yhteensä 93 follikulaarista lymfoomaa sairastavaa potilasta sai Tyksissä bendamustiinihoitoa (Taulukko 4). Aineistoon valikoitui kahdeksan potilasta, joista vain kolmella oli todellinen epäily *Pneumocystis*-pneumoniasta eli kokonaisuudessaan 3,2 prosentilla bendamustiinia saaneista follikulaarista lymfoomaa sairastavista potilaista oli epäily PCP:stä, mutta yksikään potilas ei tällä ajanjaksolla tiedettävästi tautia sairastanut kyseisen hoidon komplikaationa.

Taulukko 3. Potilaiden löydöksiä. Pystyakselilla potilaat numeroituina.

	Ikä diagnoos ihetkellä (vuotta)	Sukupuoli	Kuinka monen linjan hoito	Neutr RB- hoidon alussa	CD4- solut hoitoje n aikana/j älkeen	CD19- solut hoidon aikana/j älkeen	HRTT	BAL	Antibiotti	Elossa
1	68	mies	2.	2,31	286	0	mattalasisimaisuutta opportunisti- nfektioon sopien	neg	Ditrim duplo	ei
2	69	mies	1.	7,44	-	-	lymfooman keuhkoaffisio tai opportunistnen sieni-infektio	PCR +, värjäys neg	Cotrim	ei
3	74	nainen	2.	3,83	-	-	normaali, ei mattalasisimaisuu tta, lievä tulehdusmuutos mahdollinen	ei tehty	-	ei
4	49	mies	3.	6,42	40	0	ei infektiin tai lääkeainereaktio on viittaavaa	ei tehty	Ditrim duplo	ei
5	69	mies	1.	9,82	75	0	-	-	Ditrim duplo	kyllä
6	72	nainen	1.	5,99	34	4	Oik basaalisesti pleuraalinen paksuuntuma, ei PCP:hen viittaavaa	ei tehty	Ditrim duplo	ei
7	71	nainen	2.	8,97	38	1	lääkeainereaktio	ei tehty	Ditrim duplo	ei
8	51	mies	2. ja 4.	4,00; 1,51	152–225 1. hoidon aikana	12–28 1. hoidon aikana	angioinvasiivine n <i>Aspergillus</i> . Vuosia myöhemmin sieni- infektiosuspekti.	<i>Pneumo</i> <i>cystis</i> värjäys neg	Ditrim duplo/Cotr im forte	kyllä

Taulukko 4. Vuosina 2012–2017 Tyksissä bendamustiinihoitoa saaneet potilaat, joilla on diagnoosikoodi C82.



7 POHDINTA

Tyksin potilasaineiston perusteella vaikuttaisi siltä, että bendamustiinihoitoon ei liity kliinisesti merkittävää riskiä sairastua *Pneumocystiksen* aiheuttamaan keuhkokuumeeseen. Muita infektiokomplikaatioita potilailla kuitenkin esiintyi. Toki potilasaineisto on pieni (93 potilasta) ja tutkimuksessa on käsitelty vain Tyksin erityisvastuualueen potilaita. Lisäksi osa potilaista sai kuitenkin profylaktista antibioottihoitoa. Tuoreessa retrospektiivisessä tutkimuksessa todettiin, että antibioottiprofylaksian ja granulosityttikasvutekijöiden käyttö on vähentänyt infektioiden määrää RB-hoitoa saavilla potilailla, joilla on todettu CD20-positiivinen NHL. Aineistossa oli 416 potilasta ja seuranta-aikana todettiin yhteensä viisi PCP:tä. Opportunistisia infektioita esiintyi potilailla, jotka eivät saaneet mikrobilääkeprofylaksiaa. Artikkelista ei käynyt ilmi, kuinka suuri osa potilaista sai profylaksiaa.⁹

Toisessa melko tuoreessa tutkimuksessa myös selvitettiin infektiokomplikaatioiden esiintyvyyttä bendamustiinia saaneilla indolenttia NHL:ää sairastavilla potilailla. Tarkasteltavana oli 9395 potilasta, joista 1221 sai bendamustiinia. Tutkimuksessa verrattiin komplikaatioiden määrää bendamustiinia saaneiden ja muilla tavoin hoidettujen potilaiden ryhmissä. Bendamustiinia saaneet potilaat olivat suuremmassa riskissä saada bakteeripneumonioita (HR, 1.50 [95 % CI, 1.21–4.85]) ja opportunistisia infektioita, kuten sytomegalovirusta (HR, 3.98 [95 % CI, 1.40–11.26]) sekä *Pneumocystis jirovecii* -pneumonioita (kolmannen linjan hoitona: HR, 3.32 [95 % CI, 1.00–11.11]). Infektioriski oli siis merkittävämpi, jos potilas sai bendamustiinia vasta myöhemmässä vaiheessa eli kolmannen linjan hoitona tai myöhemmin. Neutropenia ja kortikosteroidien käyttö lisäsi infektioriskiä. Tutkimuksessa päädyttiin lopputulokseen, että antibioottiprofylaksian tarpeellisuutta tulisi tarkemmin tutkia tässä potilasryhmässä.¹⁰ Bendamustiinin on siis huomattu lisäävän infektioriskiä etenkin vähintään kolmannen linjan hoidossa. Tyksin potilaat saivat bendamustiinia lähinnä ensimmäisen tai toisen linjan hoitona, mikä onkin linjassa sen kanssa, ettei *Pneumocystis*-pneumonioita esiintynyt. Useammalle aineiston potilaalle aloitettiin *Pneumocystis*-profylaksi, jos CD4-solut olivat todetusti alle 200, mikä varmasti osaltaan ehkäisi komplikaation esiintyvyyttä.

8 JOHTOPÄÄTÖKSET

Folikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden RB-hoito ei vaikuttanut lisäävän riskiä sairastua *Pneumocystis jirovecii* –pneumoniaan. Potilailta mitatut CD4-tasot RB-hoitojen aikana olivat enimmäkseen alle viitearvojen. Osalle päädyttiin aloittamaan profylaktinen antibiootti, mikä osaltaan todennäköisimmin vähensi *Pneumocystiksen* esiintyvyyttä. Muita infektioita potilailla esiintyi hoitojen aikana. Tämän tutkimuksen perusteella ei saatu viitteitä siitä, että rutiininomainen *Pneumocystis*-profylaksi olisi tarpeen liittää bendamustiinihoitoon.

LÄHTEET

1. Ristola, Kerttula 2010: Pneumocystis jirovecii. Teoksessa Heikkinen et al. (toim.) Duodecim Mikrobiologia. Kustannus Oy Duodecim.
2. HUS Mikrobilääkehoito-opas 2021
3. Anttila, Niku, Janes 2020: Syöpää sairastavan potilaan infektiot. Duodecim; 136 (19): 2125–32.
4. Rummel et al. 2013: Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet; 381 (9873): 1203–10.
5. Lehtinen 2013: Follikulaarinen lymfooma. Teoksessa Joensuu et al. (toim.) Duodecim Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim.
6. Flinn et al. 2019: First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. Journal Of Clinical Oncology; 37 (12): 984–981.
7. Suomen Syöpärekisteri
8. Randell, Koskela 2014: Diagnostiset toimenpiteet. Teoksessa Kaarteenaho et al. (toim.) Duodecim Keuhkosairaudet. Kustannus Oy Duodecim.
9. Sarlo et al. 2020: Incidence of infectious complications with the combination of bendamustine and an anti-CD20 monoclonal antibody. Leukemia & Lymphoma; 61 (2): 364–369.
10. Fung et al. 2019: Increased Risk of Infectious Complications in Older Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Exposed to Bendamustine. Clinical Infectious Diseases; 68 (2): 247–255.
11. Summary Of Product Characteristics: BENDAMUSTINE MEDAC 2021
12. Bargetzi et al. 2018: Diagnosis and treatment of follicular lymphoma: an update. Swiss Medical Weekly; 148 (29):w14635.
13. Becnel, Nastoupil 2018: Follicular lymphoma: Past, Present, and Future. Lymphoma; 19 (7): 32.
14. Hernberg, Aromaa-Häyhä 2017: Follikulaarisen lymfooman hoitosuositus: Versio IV.
15. Jyrkkiö et al. 2007: Follikulaarisen lymfooman hoito. Suomen Lääkärilehti; 62 (17).