

Szisztémás lupus erythematosus és társuló diffúz nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma eredményes rituximab-CHOP kezelése

Simon Zsófia dr., Tarr Tünde dr., Gergely Lajos dr., Kiss Emese dr., Illés Árpád dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

Szisztémás lupus erythematosusban az utóbbi években javult a túlélés, így előtérbe kerültek a betegség és/vagy kezelésének késői szövődményei, többek között a daganatos megbetegedések, melyek közül a non-Hodgkin lymphoma (NHL) kockázata a legnagyobb.

A szerzők 76 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinek 1983 óta subacut cutan lupus erythematosusa volt, emiatt chloroquine és methylprednisolon terápiát kapott, 1999-ben pillangó erythema, polyarthritís, leukopenia, autoimmun haemolitikus anaemia és anti-DNS autoantitézis pozitívitás alapján már szisztémás lupus erythematosus (SLE) volt igazolható. Mindezek miatt methylprednisolon és cyclophosphamid kezelést alkalmaztak. 2004-ben mindkét alsó végtagi purpura, cutan vasculitís jelentkezett, mely azathioprin és methylprednisolon kezelésre átmenetileg javult. Egy évvel később a bőrtünetek gyorsan progrediáltak és ezzel egyidőben generalizált perifériás és testüregi lymphadenomegalia, splenomegalia, thrombocytopenia alakult ki. A nyirokcsomó biopszia immunhisztológiai vizsgálata diffúz nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphomát igazolt, a klinikai stádiuma III/B, az IPS 3 volt. R-CHOP (rituximab, és tekintettel korára redukált dózisban: cyclophosphamid, vincristin, adriablastin, methylprednisolon) kezelés hatására a lymphoma komplett remisszióba került és a SLE is inaktívvá vált.

A rituximabot a CD20 pozitív B sejtes lymphomák kezelésében szerzett kedvező tapasztalatok, a jó mellékhatás profil alapján egyre szélesebb körben alkalmazzák autoimmun betegségekben, köztük a SLE-ben is az autoreaktív B-sejtek eliminációjára, mely különösen hatékony lehet a súlyos, szövődményes esetekben.

Az esetismertetéssel a szerzők hangsúlyozzák a szisztémás lupus erythematosus egyik lehetséges súlyos, késői szövődményét és bemutatják a SLE és a NHL kezelésében egyaránt eredményesen alkalmazott rituximab (+CHOP) terápiát.

SUCCESSFUL RITUXIMAB-CHOP TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ACCOMPANYING LARGE B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Life expectancy in systemic lupus erythematosus has improved in recent years therefore the long term complications such as malignancies – among which the risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is the highest – became more important. The authors describe the case of a 76-year-old female patient who received chloroquine and methylprednisolone treatment since 1983 for her subacute cutaneous lupus erythematosus (SLE) and already in 1999 systemic lupus erythematosus could be verified based on the characteristic skin lesions of the face, polyarthritís, leukopenia, autoimmune hemolytic anemia and anti-DNA autoantibody positivity.

Therefore methylprednisolone and cyclophosphamide therapy was introduced. In 2004 purpura of the lower limbs and cutaneous vasculitís developed which got into temporary remission following azathioprine and methylprednisolone treatment. 1 year later the cutaneous symptoms progrediated and generalised peripheral and cavital lymphadenomegaly, splenomegaly and thrombocytopenia developed. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma was verified by immunohistological investigation of the lymph node biopsy with III/B clinical staging and IPS 3. Following R-CHOP (rituximab and cyclophosphamide, vincristine, adriablastina, methylprednisolone in reduced doses because of her age) therapy, complete remission of the lymphoma was observed and the SLE became inactive. Because of the favourable results and good side effect profile, rituximab is more frequently used in the treatment of autoimmune diseases, among them for the elimination of autoreactive B-cells in SLE that can be especially effective in severe, complicated cases. With this case study the authors emphasise one of the possible severe, long term complications of systemic lupus erythematosus and introduce the rituximab(+CHOP) therapy that was successfully used in the treatment of both SLE and NHL.

KULCSSZAVAK: non-Hodgkin lymphoma, DLBCL, SLE, rituximab, R-CHOP

KEY-WORDS: Non-Hodgkin's lymphoma, DLBCL, SLE, Rituximab, R-CHOP

Bevezetés

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) poliklonális B-sejt aktivitációval jellemezhető autoimmun kórkép. Az SLE-s betegek túlélése az utóbbi években jelentősen javult, melynek következtében egyre inkább előtérbe kerültek a betegség és/vagy kezelésének késői szövődményei, köztük a daganatos megbetegedések is [1]. Ismert, hogy a SLE-s betegek között a daganatok előfordulásának kockázata (RR) nagyobb, mint az átlag népességben és ezen belül is a nemzetközi és hazai tapasztalatok alapján a non-Hodgkin lymphoma (NHL) relatív kockázata a legmagasabb (RR: 4-4,5). Mindkét betegség patogenezisében fontos szerepet játszó B-sejt folyamatok ismeretében e társulás nem meglepő [2]. A tumorok gyakoribb kialakulásának oka nem egyértelműen ismert, de valószínűsíthető, hogy a genetikai hajlamosító tényezők, a környezeti hatások és az onkogén vírusinfekciók mellett a krónikus gyulladásnak, a tartós immunszuppresszióknak és ezen szerek késői toxicitásának is szerepe lehet [1, 2]. Az autoimmun betegségek többségében, így SLE-ban is főként B-sejtes NHL, leginkább diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) alakul ki, melynek kezelésében az ezredforduló jelentős változásokat hozott a célzott immuno(kemoterápia) bevezetésével és elterjedésével [3, 4].

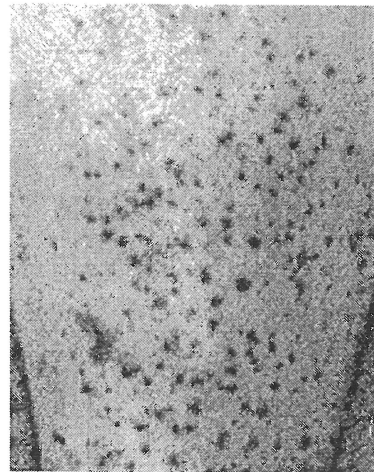
A B-sejt felszíni antigén, a CD20 molekula ellen kifejlesztett humán-egér kiméra monoklonális antitestet (anti-CD20, rituximab) az 1990-es évek első felében még csak klinikai tanulmányokban használták B-sejtes follicularis NHL kezelésében. Az anti-CD20 monoklonális antitestet 1997-ben az USA-ban, majd 1998-ban az Európai Unióban is törzskönyvezték az indolens lymphomák másod-, majd első vonalbeli kezelésére, döntően polikemoterápiával kombinálva [3, 4]. 2001-ben az is bebizonyosodott, hogy a rituximab tartalmú immunokemoterápia (R-CHOP) nem csak az indolens, de az agresszív CD20 pozitív DLBCL-ben is javította a kezelési és túlélési eredményeket, melyet saját betegeink kezelése során mi is tapasztaltunk és bemutattunk [3, 5-7].

Mivel a SLE patomechanizmusának is egyik kulcsfontosságú lépése az autoreaktív B-sejtek fokozott aktivitása, ezért logikus feltételezés, hogy a B-sejtek eliminációja jó terápiás hatású lehet a SLE-s betegnél is, amit egyre több adat támaszt alá [8]. Az eddigi eredmények mind felnőtt mind juvenilis lupusban igazolták a rituximab hatékonyságát. A korábbi közlemények szerint hatással van a lupus nephritis, arthritis, serositis, cutan vasculitis, és a neurológiai tünetek aktivitására [8]. Hatásmechanizmusa nem mindenben tisztázott, az eddigi eredmények szerint antitest dependens sejtmédiált citotoxicitás és az apoptózis indukció révén fejt ki hatását. A rituximab kitűnő hatékonysága, jó tolerálhatósága és minimális toxicitása miatt több kis esetszámú tanulmányban beszámoltak az anti-CD20 eredményes alkalmazásáról SLE-ban [8, 9].

SLE-s betegünk esetének ismertetését, akinél DLBCL jelentkezett nemcsak a kezelés sikeressége, hanem irodalmi ritkasága miatt is közlésre érdekesnek találtuk.

Esetismertetés

K.I.-né 76 éves nőbetegünk anamnézisében hypertonia szerepel. Családi anamnézisében daganatos megbetegedésre vagy autoimmun kórképre vonatkozóan terhelő adat nem volt, és a környezeti károsító hatások, hagyományos rizikófaktorok vonatkozásában sem találtunk pozitív adatot. A beteget 1983 óta gondozzuk SLE miatt. Kezdetben subacutan lupusnak megfelelő bőrtünetei voltak, fényérzékenységet, aSSA pozitívítást igazoltunk. Chloroquine (1x250 mg/nap) és kis dózisu methyprednisolon (4 mg/nap) kezeléssel, fényvédők alkalmazásával betegsége egyensúlyban volt, majd 1999-ben jelentkezett kéz kisizületi polyarthritis, leukopenia, autoimmun haemolyticus anemia, diffúz alopecia. Immunszerológiai vizsgálatok direkt Coombs, anti-dsDNS, anti-ENA, anti-SSA pozitívítást igazoltak és hypocomplementaemiás volt. Az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) 1997-ben módosított kritériumai alapján a SLE diagnózisa felállítható volt. A betegség aktivitását jelző index szám (SLE DAI) ekkor 11 volt. 1 mg/tskg intravenás methyprednisolon, és havonta bólus cyclophosphamid kezelés indult. A cyclophosphamid infúziókat 6 hónapig alkalmaztuk (0,75 g/m² dózisban) emellett a methyprednisolon dózisát fokozatosan 4 mg/nap dózusra lehetett csökkenteni. Ennek hatására a tünetek megszűntek és 2004 februárjáig aktivitást nem észleltünk. A gondozás során a SLE és a kezelésének szövődményeként akcelerált atherosclerosis (carotis Doppler UH vizsgálattal mindkét oldali a. carotis stenosis és lacunaris infarctusok a koponya MR-en) igazolódott, e miatt terápiáját acetilsalicilsavval (100 mg/nap) kiegészítettük. 2004 februárjában pillangó erythema jelentkezett és keratoconjunctivitis sicca társult, de a kisnyálmirigy biopszia hisztológiai vizsgálata Sjögren-szindrómára típusos eltérést nem igazolt. Chloroquine terápia indult 2x250 mg/nap dózisban a napi 8 mg/nap methyprednisolon mellett. 2004 augusztusában mindkét alsó végtagon jelentkező purpurák miatt hospitalizáltuk (1. ábra), mely klinikailag vasculitisnek felelt meg, így a methyprednisolon adagját 32 mg/nap-ra emeltük és 2x50/nap mg azathioprinnel egészítettük ki. Akkori immunszerológiai leletei közül kiemelhető tartós hypocomplementaemia, ANCA negatívítás, HCV fertőzést szerológiai



1. ábra. Vasculitises alsó végtagi bőrellérések betegünknel

került, a vasculitis is regrediált és új purpurák nem jelentek meg. Jelenleg (6 hónap elteltével, 2006 júniusában) jelentős SLE-s aktivitása nincs (SLEDAI: 0), a lymphoma továbbra is komplett remisszióban van, a beteg klinikai állapota jó.

Megbeszélés

Az autoimmun betegségek közül szisztémás lupus erythematosusban, Sjögren-szindrómában, rheumatoid arthritisben és coeliacában is ismert a non-Hodgkin lymphomák (NHL) kialakulásának nagyobb rizikója [10]. Dán és svéd munkacsoport retrospektív tanulmányban az egyes szövettani altípusok gyakoriságát vizsgálva azt tapasztalta, hogy az autoimmun betegségekhez leginkább diffúz nagy B-sejtes NHL társul, mint ahogy jelen munkában ismertített beteg esetében is. [11]. A NHL-k leggyakrabban Sjögren-szindrómához társulnak [12], a SLE-ban ennél kisebb a kialakulásuk rizikója, de így is nagyobb mint az átlag populációban. A lupusos betegek között a mellrák, a tüdő és a gastrointestinalis daganatok fordulnak elő legtöbbször, de a legnagyobb relatív rizikója a NHL kialakulásának van [1, 2]. A tumorok halmozódásának oka nem ismert, feltételezik a genetikai hajlam, környezeti hatások, onkogén vírus infekció, a krónikus gyulladás, a tartós immunszuppresszió etiológiai szerepét, de egyértelmű összefüggést eddig nem sikerült igazolni a daganat gyakoribb előfordulásával [1, 2]. Az immunszuppresszív gyógyszerek késői toxikus hatását sem lehet elvetni, de egyértelmű összefüggést az alkalmazott kezelési mód és valamely daganat gyakoribb előfordulása között eddig nem találtak [1, 2]. Betegünk családi anamnézise a daganatos megbetegedések szempontjából negatív volt, a hagyományos onkogén hatások közül a dohányzást ki tudtuk zárni, vírus szerológiai vizsgálatok (Ebstein-Barr, cytomegalo-, hepatitis B, C vírus) negatív eredményűek voltak. Kezelése során alkiláló szert kapott, tartósan immunszuppresszív terápiában részesült, mely alapján jelen beteg esetében az NHL kialakulásában leginkább a kezelés provokáló hatása vehető fel, de emellett a SLE patomechanizmusában is kulcsfontosságú krónikus B-sejt aktiváció lehetősége sem zárható ki.

Az SLE patomechanizmusában a B-sejtek szerepe rendkívül összetett: autoreaktív autoantitesteket termelhetnek, autoantigéneket prezentálhatnak a naív T-sejteknek, szabályozzák a T-sejt aktivitást, differenciálódást, anergiát, szabályozzák a dendriticus-sejtek differenciálódását, csakúgy mint számos citokin (IL-10, IL-6, IFN- γ) termelődését [13]. Logikus feltételezés volt tehát, hogy az autoreaktív B-sejtek eliminációja kedvezően befolyásolja a SLE kórlefolását.

A CD20 molekula egy pan-B sejtfelszíni antigén, mely az őssejtek és az érett plazmasejtek kivételével minden B-sejten megtalálható. Pontos szerepe, funkciója nem ismert, de jelen tudásunk szerint fokozza a sejtekbe irányuló Ca^{2+} beáramlást és ezen keresztül a B-sejt aktivációt. Az anti-CD20 monoklonális antitest, a rituximab a B-sejtek apoptózisát indukálja a

kaszpáz rendszeren keresztül, valamint a komplement dependens (CDCC) és az antitest dependens citotoxicitás által (ADCC). A kaszpáz rendszer aktiválódásában fontos szerepe van a bcl-2 család tagjainak és a FAS/FASL mediált mechanizmusoknak. Ismert, az antiapoptotikus BCL-2 túlprodukcója a NHL-k egy részében (a follicularis lymphomákban gyakori a t(14;18) transzlokáció), és az is ismert, hogy az érett B-sejtek túlélésében és aktivációjában fontos szerepe van a FAS-rezisztencia kialakulásának. A B-sejtek T-sejt függő aktiválódásában fontos szerepe van a CD40/CD40L indukált szignál útvonalnak. Az aktivált T helper sejtek felszínén lévő CD40L a B-sejtek CD40 receptorához kötődik, mely gátolhatja a B-sejtek spontán és BcR (B-sejt receptor) indukált apoptózisát. A CD40 képes fokozni az antiapoptotikus BCL-2 expresszióját és szerepe van a FAS rezisztencia kialakulásában is. Tudjuk, hogy a CD40/CD40L útvonal a SLE-ban túlműködik. A CD20 molekula gyakran asszociálódik a sejtmembránban a CD40 és az MHCII molekulákkal, így az anti-CD20, rituximab kezelés befolyásolja a CD40 működését is. A CD40/CD40L útvonal aktivitásának csökkenését rituximab hatására Tokunaga és mtsai leirták SLE-s betegekben [13-16]. A rituximab CDCC-t befolyásoló terápiás hatására in vivo evidencia még nincs, de az első rituximab infúzió alkalmazása során észlelt mellékhatások (hídegrázás, láz, gyengeség, kipirulás) összefüggésben lehetnek a fokozott komplement aktivitással. A természetes ölt sejteken (NK-sejtek) és a macrophagokon lévő Fc γ RIIIa (CD16) receptorokhoz való kapcsolással a rituximab ADCC hatással indukál apoptózist, melynek erőssége és így a terápia hatékonysága is függ az FCGR3A gén szekvenciájától. A gén polimorfizmusa a molekula 158-as aminosavában okoz eltérést, kódolhatja valin (V) és fenilalanin (F) beépülését is. A B-sejt deplécio mértéke, tehát a rituximab kezelés hatékonysága mind a lymphomás, mind pedig az autoimmun betegek között az Fc γ RIIIa-158 VV homozigótákban volt a legkifejezettebb [16-18].

A rituximabot a B-sejtes follicularis NHL kezelésében 1997 óta alkalmazzák előbb másodík, majd első vonalbeli kezelésként. 2001-ben Coiffier és mtsai közölték, hogy a CHOP kezelés rituximabbal kiegészítve az agresszív CD20 pozitív B-sejtes lymphomák kezelésében is kedvezőbb az önmagában alkalmazott CHOP terápiánál, az immunokemoterápia mind a terápiás választ, mind pedig a teljes és eseménymentes túlélést is szignifikánsan javította. Ezt az eredményt több nemzetközi tanulmány és saját tapasztalataink is igazolták [5-7]. Ugyanakkor a rituximab alkalmazása biztonságos, mellékhatás profilja igen kedvező volt [3].

Az autoimmun betegségek kezelése kapcsán a legtöbb tapasztalat a rituximab terápiával az idiopátiás thrombocytopeniás purpura (ITP) esetében van, ebben, valamint az autoimmun haemolyticus anaemiában és a post-transzplantációs graft-verus host betegségben is hatékonynak bizonyult [3]. Az SLE-ban a rituximabot már fázis III tanulmányokban monoterápiában és

cyclophosphamiddal, prednisolonnal kombinálva is alkalmazták, főként az ízületi és bőr tünetek reagáltak kedvezően a kezelésre, bár az immunszerológiai paraméterek nem változtak jelentősen. A kombinációs kezelés hatékonyabb volt a monoterápiánál [8]. Az FDA legújabb ajánlásában a rituximabot a SLE kezelésben második vonalban választandó szerként jelöli meg [19, 20].

Betegünk esetében az NHL kialakulása előtt testszerte vasculitis jelentkezett, mely felvetette paraneoplasia lehetőségét. Azonban mivel a két kórkép jelentkezése között közel egy év telt el, felmerül az is, hogy a két kórkép egymástól függetlenül alakult ki és a vasculitis háttérében a tartós hypocomplementaemia állt és a SLE aktivitási tünete volt. A CD20 pozitív DLBCL diagnózisa után a beteg kezelése R-CHOP-val, kora miatt redukált dózissal kemoterápiával történt, melyre komplett remisszió alakult ki (6 hónapja tart), SLE-s aktivitása gyakorlatilag nincs, vasculitise gyógyult, újabb purpurája nem jelentkezett. Mindezt magyarázhatja az, hogy a daganat eliminációjával a paraneoplasias tünetek is visszafejlődtek, ugyanakkor ha a vasculitist az alapbetegség aktivitásaként értékeljük, úgy ez az immun(kemo)terápia hatékonyságát bizonyítja a SLE-ban is, amelyet a SLEDAI érték jelentős csökkenése is mutat.

A rituximab terápiás hatékonysága a CD20 pozitív B-sejtes NHL-ban bizonyított. Alkalmazása során tapasztaltuk, hogy toxicitása minimális, mellékhatás profilja igen kedvező. Mindez gyorsan eredményezte, hogy az anti-CD20 monoklonális antitestet alkalmazni kezdték az autoreaktív B-sejt klónok eliminációjára autoimmun betegségekben, köztük elsők között a SLE-ban. A kedvező tapasztalatok alapján a SLE kezelésében különösen nagy haszna lehet a súlyos szervkárosodott (pl. veseelégtelen), vagy ITP-vel, Evanszindrómával, és mint esetünkben is, CD20+ B-sejtes NHL-val szövődött SLE-s betegek kezelésében. Ismereteink szerint jelen esetünk az első irodalmi közlés, ami a SLE és a lupus késői szövődeményeként kialakult DLBCL rituximab(+CHOP)-vel végzett eredményes kezeléséről számol be.

Irodalomjegyzék:

- [1] Bernartsky, S., Boivin, J. F., Joseph, L., Rajan, R., Manzi, S., Ginzler, E., et al.: An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 2005, 52, 5, 1481-1490.
- [2] Tarr, T., Szekanecz, É., Zeher, M., Szegedi, Gy., Kiss, E.: Tumorok előfordulása szisztémás lupus erythematosusos betegek körében. *Orv Hetilap* in press
- [3] Boye, J., Elter, T., Engert, A.: An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol* 2003, 14, 520-535.
- [4] McLaughlin, P., Grillo-Lopez, A. J., Link, B. K.: 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.

- [5] Vosem, J. M., Link, B.K., Grossbard, M. L.: Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001, 19, 389-397.
- [6] Coiffier, B., Lepage, E., Briere, P. D.: 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.
- [7] Gergely, L., Illés, Á., Nagy, Zs., Adamkovich, N., Rejtő, L., Szerafin, L., és mtsai: Kezelési eredmények kombinált immuno-kemoterápiával diffúz nagy B-sejtes nem-Hodgkin-lymphomában. *Magy Belorv Arch* 2004, 57, 26-30.
- [8] Eisenberg, R.: Rituximab in lupus. *Arthritis Res Ther* 2003, 5, 157-159.
- [9] Kazkaz, H., Isenberg, D.: Anti B cell therapy (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. *Curr Op Pharm* 2004, 4, 398-402.
- [10] Zintzaras, E., Voulgarelis, M., Moutsopoulos, H. M.: The risk of lymphoma development in autoimmune diseases. *Arch Intern Med* 2005, 165, 2337-2344.
- [11] Ekström Smedby, K., Hjalgrim, H., Askling, J., Chang, E.T., Gregersen, H., Porwit-MacDonald, A., et al.: Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Nat Cancer Inst* 2006, 98, 1, 51-59.
- [12] Zeher M., Demeter, J., Szegedi Gy.: Non Hodgkin lymphoma előfordulása primer Sjögren szindrómában. *Magyar Belorv Arch* 1998, 51, 243-247.
- [13] Thatayatikom, A., White, A.J.: Rituximab: A promising therapy in systemic lupus erythematosus. *Autoimm Rev* 2006, 5, 18-24.
- [14] Sfrikakis, P. P., Boletis, J. N., Lionaki, S., Vigklis, V., Fragiadaki, K.G., Iniotaki, A.: Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 501-513.
- [15] Tokunaga, M., Fujii, K., Saito, K., Nakayamada, S., Tsujimura, S., Nawata, M.: Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44, 176-182.
- [16] Cartron, G., Watier, H., Golay, J., Solal-Celigny, P.: From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 2004, 104, 9, 2635-2642.
- [17] Anolik, J. H., Campbell, D., Felgar, R. E., Young, F., Sanz, I., Rosenblatt, J.: The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 455-459.
- [18] Carton, G., Dacheux, L., Salles, G., Solal-Celigny, P., Bardos, P., Colombat, P.: Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002, 99, 754-758.
- [19] Isenberg, D. A.: B cell targeted therapies in autoimmune diseases. *J Rheumatol Suppl* 2006, 77, 24-28.
- [20] Boumpas, D., Sidiropoulos, P., Bertias, G.: Optimum therapeutic approach for lupus nephritis: what therapy and whom? *Nature Clin Pract Rheum* 2005, 1, 22-30.

Levelezés: Simon Zsófia dr., 4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., Tel./Fax: 52/414-696, e-mail: zsocogo@freemail.hu

10. ANBL (GEP)