

# ÇOCUKLUK ÇAĞININ HEMATO - ONKOLOJİK HASTALIKLARINDA RİTUKSİMAB KULLANIMI

Ayşegül ÜNÜVAR\*

Birçok otoimmün hastalığın patogenezi potansiyel olarak etkileyebilen hücrel veya moleküler hedefler belirlenmiştir. Son birkaç yılda B ve/veya T lenfositleri hedef alan monoklonal antikorlar ağır, refrakter veya relapslarla seyreden otoimmün sitopenilerde, birçok hemato-onkolojik veya otoimmün hastalıklarda yeni bir tedavi seçeneği yaratmıştır. Özellikle erişkin hastalarda kullanılan bu antikorların başlıcaları CD20 (Ritüksimab), CD52 (Alemtuzumab) ve CD154 (CD40 ligand)'tür (1, 2). Bu yazıda Ritüksimab üzerinde durulacaktır.

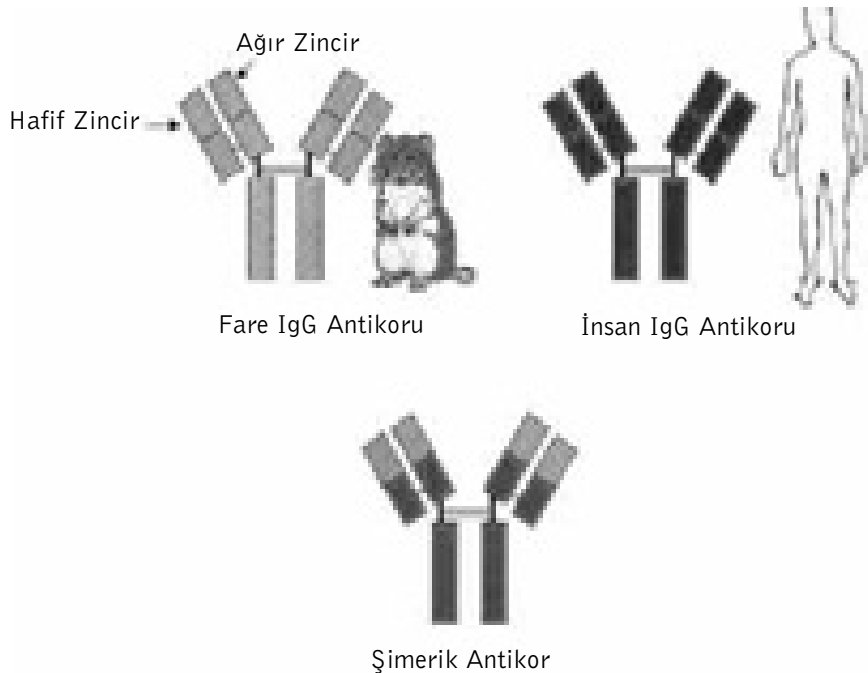
## SHAPE \\* MERGEFORMAT

Ritüksimab spesifik olarak B lenfositlerin üzerindeki CD20 antijenine bağlanan kimerik insan/fare monoklonal antikorudur (1-6). Yapısı Şekil 1'de verilmektedir (3). Bu antikoru "Fab domain" bölümü B lenfosit CD20 antijenine bağlanmada, "Fc domain" ise immun efektör fonksiyon ile B hücre lizisinde rol oynamaktadır. CD20 antijeni bir transmembran fosfoprotein olup kalsiyum kanalı sübünitesidir. CD20'nin bağlanması B hücre aktivasyonu, farklılaşması ve hücre siklusunun G1'den S fazına geçmesini etkilemektedir. CD20'nin uygun bir hedef olmasının nedenleri; hematopoietik kök hücreler veya diğer vücut dokularında eksprese olmaması, dolaşımında serbest prote-

in olarak bulunmaması, CD20 bağlanması ekspresyonunu modüle etmemesi, internalizasyon, yayılma veya downregülasyona neden olmaması olarak sayılabilir. Etki mekanizmasının kompleman aktivasyonu, antikora bağımlı sitotoksiste, apoptozis induksiyonu, antiproliferatif etki ile olduğu düşünülmektedir. Fc reseptör polimorfizmi olan hastalarda da tedavi cevabı değişmektedir (2).

Tedavi sırasında genellikle önerilen doz intravenöz infüzyonla, 375 mg/m<sup>2</sup>/doz, haftada bir, toplam 4 haftalık tedavidir. Ancak literatürde bazı yayınlarda daha kısa süreli (sadece tek doz) veya uzun süreli (4 haftalık tedavi sonrası ayda bir vb.) kullanımlar da bildirilmiştir(1-6).

En önemli yan etki B hücre (CD19, CD20) sayısında azalmadır, bunun sonucunda ilave olarak IgG ve/veya IgM düzeylerinde de azalma saptanabilmektedir. İnfüzyona bağlı reaksiyonlar (ateş, titreme, hipo-/hipertansiyon, bronkospazm, kaşıntı, ürtiker, baş ağrısı, göğüs ağrısı, boğazda daralma hissi, serum hastalığı) ise genellikle ilk doz verilirken sık ortaya çıkabilen yan etkilerdendir. Bu nedenle premedikasyonda parasetamol, difenhidramin, prednizon veya solumedrol önerilmektedir. Önerilen başlangıç ve devam infüzyon hızlarına dikkatle uyum ve hipotansiyon riski nedeniyle antihipertansif kullanan hastaların tedavileri-



Şekil 1. Ritüksimab'ın yapısı (3)

\* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı

Tablo1. Rituksimab'ın değişik otoimmün hastalığı olan 287 erişkin hastada kullanımı (2)

	n (toplam 287)	Tam+ Kısmi Cevap (toplam 164)
İTP	94	54
OHA	39	35
Polinöropati	35	>%50
Tip II MC	35	31
RA	27	4
SLE	20	8
GvHD	10	6
PRCA	8	8
Edinsel FVIII inhibitörü	6	5
TTP	6	6
Pemfigus	4	4
SS	2	2
MG	1	1

nin genellikle 12 saat önce kesilmesi gerekmektedir. Ayrıca nötropeni, trombositopeni, hemolitik anemi, saf eritroid seri aplazisi, uzamış pansitopeni, enfeksiyona eğilim, hepatit B, varisella zoster virüs reaktivasyonu, sitokin salınım sendromu (pulmoner infiltrasyon, ARDS, miyokard infarktüsü, ventriküler fibrilasyon, kardiyojenik şok), anafilaksi ve diğer hipersensitivite reaksiyonları, mükokutanöz reaksiyonlar, pulmoner yan etkiler (interstisyel pnömoni, fatal intraalveolar kanama, solunum yetersizliği), tümör lizis sendromu ve insan anti-kimerik antikor gelişimi daha nadir rastlanan diğer yan etkilerini oluşturmaktadır (4).

İlk kez 1997'de, Amerika'da, erişkin relaps veya refrakter indolan CD-20 (+) non-Hodgkin lenfoma (NHL)'da FDA onayı, Avrupa'da 1998'de relaps veya refrakter foliküler lenfomada, yakın zamanlarda agresif NHL'da CHOP ile kombine, 2004'de, Avrupa'da indolan lenfomada konvansiyonel kemoterapi ile first-line tedavi olarak kombine kullanım onayı alan ilaç, endikasyon dışı olarak da aşağıda verilen birçok hastalıkta değişen başarı oranlarıyla denenmiştir (2, 4).

Ritüksimab erişkinlerde "mantle cell" lenfoma, kronik lenfositik lenfoma, post-transplant lenfoproliferatif hastalık, tüylü hücreli lösemi, HIV zemininde gelişen lenfoma, Waldenström makroglobulinemisi, multipl myelom gibi onkolojik hastalıklarda, kronik immün trombositopenik purpura (İTP), otoimmün hemolitik anemi (OHA), Evans sendromu, ALL, kök hücre transplantasyonu önce ve sonrasında, inhibitörlü hemofili, trombotik trombositopenik purpura (TTP), saf eritroid seri aplazisi (pure red cell aplasia-PRCA) ve ağır aplastik anemi, graft-versus host hastalığı (GvHD) gibi hematolojik hastalıklarda, IgM antikor ile birlikte olan polinöropatiler, Tip II mikst kriyoglobulinemi, sistemik lupus eritematozis (SLE), romatoid artrit, pemfigus vulgaris, sjögren sendromu (SS), myasthenia gravis (MG) gibi birçok otoimmün hastalıkta kullanılır

mıştır (1, 2, 4, 6).

Bu yazıda çocukluk çağında kullanımı anlatılacaktır, ancak ilk deneyimler özellikle erişkin kronik İTP'li hastalarda olduğundan öncelikle erişkin çalışmalarına yer verilecektir. Tablo 1'de literatürden derlenen 287 erişkin vakanın sonuçları görülmektedir.

#### Erişkin Kronik İTP'de Ritüksimab Kullanımı

İTP tanısı alan hastaların %3-5'i tüm tedavilere dirençli ve 10 yıllık mortalite, özellikle MSS kanamasına bağlı olarak %10-20 arasında değişmektedir. Ritüksimab'ın İTP'de ilk kullanımı Perotta ve ark. tarafından 1999 yılında bildirilmiştir. Altısı splenektomili 10 erişkin kronik İTP'li hastanın 5'inde tam cevap (TC), birinde kısmi cevap (KC) alınmış ve elde edilen yanıtların devamlılığı 1 ay ile 14 aydan uzun süre devam etmiştir. (7). Saleh ve ark. ise yine erişkin 12 kronik İTP'li hastaya (steroide cevapsız ve trombosit sayısı <75.000/mm<sup>3</sup>) değişik dozlarda (50-375 mg/m<sup>2</sup>/doz) ritüksimab tedavisini, haftada bir, 4 hafta kullanmış, 2 hastada tam, bir hastada KC elde etmişlerdir. (8). Bu ilk yayınlardan sonra diğer bir çalışmada yaşları 22-74 arası (median 46 yaş) değişen, 2-5 farklı ilaca dirençli, 8 splenektomili, 25 hastaya [trombosit sayısı (PLT) <20.000/mm<sup>3</sup> (PLT: 3.000-25.000, median 13.000/mm<sup>3</sup>) veya trombosit sayısına bakılmaksızın purpura veya mukoza kanaması olan hastalar] ritüksimab tedavisi verilmiş, tüm hastalardan bazal tetkik olarak tam kan sayımı, biyokimya, direkt, indirekt Coombs, PT, aPTT, fibrinojen, C3, C4, ANA, anti-DNA, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, ACA, pAIgG, hepatit B, C, HIV, CMV, toksoplazma antikorları, tedavi sonrasında ise haftada bir tam kan sayımı, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, ayda bir immunglobulinler ve pAIgG tetkikleri istenmiştir. Tedavi sonunda 5 hastada TC (PLT>100.000/mm<sup>3</sup>), 5 hastada KC (PLT 50.000-100.000/mm<sup>3</sup>), 3 hastada

Tablo 2. Rituksimab'ın erişkin kronik İTP'li hastalarda kullanımı

Araştırmacı	n	Yaş (yıl)	Tüm Cevaplıların Yüzdesi (%)	TC (%)	Cevap devamlılığı
Saleh (8)	12	21-77	25	8	6ay (n:2), 3ay (n:1)
Stasi (9)	25	22-74	52	20	>6ay(n:7)
Stasi (10)	7	20-66	86	57	7-56+hafta
Zaja (11)	20	>16	65	45	60±480gün
Giagounidis (12)	12	28-71	75	41	21-455+gün
Cooper, Stasi(13)	57	21-79	54	32	10-165+hafta (8/11 yeniden tedavi)
Braendstrup (14)	35	17-82	44	18	Median 47 hafta

minör cevap alınmış, cevap oranı %52 oranında saptanmıştır. Yedi hastada (%28) cevap sürekli iken (? 6 ay), relaps yapan iki hastada rituksimab ile yeniden yanıt alınmıştır. TC veya KC'de yanıt genellikle ilk dozdan 1 hafta sonra alınırken, kadınlarda ve gençlerde sağlanan başarı daha iyi olmuş, 18/25 hastada infüzyona bağlı yan etki gelişmiştir. CD19 ilk dozdan sonra tüm hastalarda belirgin azalırken, 6 hastada IgM, IgG veya ikisi birlikte azalmış, 3 hastada ilk dozdan 6-8 hafta sonra anemi (Hb: 10-11 g/dl), bir hastada ilk dozdan 4 hafta sonra nötropeni (1000-1500/mm<sup>3</sup>) saptanmıştır. B hücre sayısında düzelleme 6-9., normal değerlere ulaşma ise 9-12. ayda elde edilmiştir (9).

Arnold ve ark. Medline, Cochrane ve ASH abstraktlarını tarayarak 1997-2004 yılları arasında yayınlanan, erişkin İTP'de rituksimab tedavisinin kullanıldığı çalışmaları değerlendirmeye almış ve hiçbirini randomize olmayan toplam 39 çalışma bulmuştur. Toplam 365 hastanın yer aldığı bu yayınlarda yaş ?16, median 50 yaş (dağılım 4-98 yaş) olup, hastaların tümü steroid tedavisine cevapsız, %53.4'ü splenektomize, %27.4'ü immunsupresif ve/veya sitotoksik ajan kullanan hastalardan oluşmaktaymış. PLT ?50.000/mm<sup>3</sup> olan vakalar kısmi, PLT ?100.000/mm<sup>3</sup> olanlar ise TC olarak kabul edilmiş. Çoğu olgu sunumu olan çalışmalardan sadece 17'sinde 5 ve daha fazla hastanın sonuçları bildirilmiş, tüm cevaplıların oranı %61.2, TC'nin oranı %48.3 olarak bulunmuş, 39 çalışmanın 31'inde median cevap süresi 7 ay (15 gün-41 ay) olarak saptanmıştır. İnfüzyona bağlı yan etkiler 52 hastada, ağır toksisite (bronkospazm, anafilaktoid reaksiyon, serum hastalığı, interstisyel pnömoni, pulmoner emboli, retinal arter trombozu ve infeksiyon) 15 hastada, ölüm ise 8 hastada (3 fatal kanama, 1 post-op pulmoner emboli) bildirilmiştir (15).

### ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK İTP'DE RİTUKSİMAB KULLANIMI

Çocukluk çağı kronik İTP'sinde rituksimab tedavisi ilk kez 2003 yılında Bengtson ve ark. tarafından bildirilmiştir. Yaygın peteşi ile başvuran 3 aylık erkek çocuğun tam kan sayımında; PLT: 4.000/mm<sup>3</sup>, Hb: 9.2 g/dl, MCV: 85fL,

WBC: 4100/mm<sup>3</sup> bulunmuş, anti-D tedavisi (50İg/kg IV) başlanmış, yanıt alınamayınca 3.gün kemik iliği aspirasyonu yapıp İTP tanısı desteklendikten sonra 4mg/kg intravenöz metilprednizolon (MP) tedavisi başlanmış, 5.gün oral mukoza kanaması olunca 1 gr/kg İVİG verilmiş, hasta 6.gün 2 mg/kg/gün oral prednizolon (PRD) ile taburcu edilmiş (Hb: 8 g/dl, PLT: 18.000/mm<sup>3</sup>), 15.gün PLT 100.000/mm<sup>3</sup> saptanınca steroid dozu azaltılmaya başlanmış, 37.gün PLT 58.000/mm<sup>3</sup> bulununca steroid tedavisi kesilmiş. Tedavi kesiminden 4 hafta sonra Hb: 11.9 g/dl, PLT: 5.000/mm<sup>3</sup> olan hastaya 51 ve 52.gün 1 gr/kg İVİG tedavisi verilmiş, ancak tedavi sonrası PLT: 2000/mm<sup>3</sup> bulunmuş, 2 hafta sonra kanlı dışkılama şikayeti ile gelen hastaya (Hb: 4.0 g/dl, PLT: 5.000/mm<sup>3</sup>) eritrosit, trombosit süpsansiyonu, İVİG, İV steroid tedavisi verilmiş, 76.gün gastrointestinal sistem kanaması devam edince splenektomi yapılmış, ancak yine cevapsız olan hastaya 79. gün rituksimab tedavisi (12.5 mg/kg, İV 5 saatte) verilmiş, 2.dozda PLT: 36.000/mm<sup>3</sup>, 3.dozda 139.000/mm<sup>3</sup> değerine ulaşmış, ancak 3.dozdan sonra yaygın makülopapüler döküntü olunca tedavi kesilmiş, 4.haftada PLT sayısı 200.000/mm<sup>3</sup> olan hasta sorunsuz olarak izlenmekte imiş. Takip sırasında 3-6 ay içinde düzelen IgG, M ve A düşüklüğü dışında özellik saptanmamıştır (16).

Daha sonra Pusiol ve ark. 2004 yılında 2 vaka bildirmiştir. Bunlardan biri yaygın peteşi, ekimoz ve menoraji ile başvuran 14 yaşında kız çocuğu olup, başvuruda Hb: 6.6 g/dl, PLT: 10.000/mm<sup>3</sup>, ANA, Coombs testi negatif, kemik iliği aspirasyonu İTP ile uyumlu bulunmuş. İVİG 0.8 g/kg, 2 gün, MP 1 gr yüksek doz, 3 gün verilmiş ve hasta taburcu edilmiş. Üç ay sonra tekrarlayan menoraji şikayeti ile yeniden başvuran hastaya birçok kez İVİG ve steroid (deksametazon da dahil) tedavisi verilmiş, ancak yanıt alınamamış, 14.ayda PLT: 2.000/mm<sup>3</sup>, kusma, baş ağrısı, sol hemiparezi (bilgisayarlı tomografide 3.3 ve 1 cm'lik iki hematoma saptanmış) ile yeniden başvuran hastaya deksametazon, rituksimab tedavisi, trombosit transfüzyonu verilmiş, 23. günde PLT> 100.000/mm<sup>3</sup> saptanmış, deksametazon 2 haftada azaltılarak kesilmiş, bir yıllık izlemde PLT: N, CD19: %3, immunglobulin düzeyleri düşük olarak seyredirken, hastanın hemiparezisi dü-

zelmiş. Diğer vaka peteşi, ekimoz, ateş, tonsillofarenjit ile başvuran 3 yaşında erkek çocuk, başvuruda PLT: 10.000/mm<sup>3</sup> olan hastaya 0.8 g/kg İVİĞ verilmiş, 72. saatte PLT sayısı normal düzeye gelmiş, ancak 1 ve 3 ay sonra İVİĞ tedavisine cevaplı nüksleri olan hastaya 1 yıl sonra 2 gün İVİĞ tedavisi verilmesine rağmen yanıt alınamamış. Ağır travmatik penil hematoma gelişen hastaya 6mg/kg PRD verilmiş, yine yanıt alınamayınca rituksimab tedavisi başlanmıştır, bu esnada 0.3 mg/kg/gün steroid tedavisine devam edilmiş, 3.dozdan sonra PLT: 20.000/mm<sup>3</sup>, 4.dozdan sonra PLT: 270.000/mm<sup>3</sup> olan hastanın en son 6.ayda PLT ve CD19 düzeyleri normal saptanmıştır (17).

Bu olumlu sonuçlar yanında istenen yanıtın alınamadığı vakalar da bildirilmiştir. Russo ve ark. hastalık süreleri 72, 30 ve 12 ay, tedavi öncesi PLT: 20.000, 12.000 ve 8.000/mm<sup>3</sup> olan 7, 9 ve 11 yaşındaki 3 kız hastaya rituksimab tedavisi vermiş, sadece son hastada 80. günde geçici yanıt elde edilmiş, CD20+ hücrelerde geçici dramatik, Ig düzeylerinde ise %20 azalma saptanmıştır (18).

Roganovic ve ark. steroid, İVİĞ ve splenektomiye cevapsız 16 yaşında bir kız çocuğuna intrakranial ve intraperitoneal kanama sonrası rituksimab ve siklosporin tedavisi başlamış, ancak cevap alamamışlardır (19).

Moschovi ve ark. sık hemorajik ataklarla gelen, İVİĞ, steroid, siklosporin, interferon ve azatioprin tedavisine cevapsız 6 yaşında kız (splenektomiye de yanıt yok) ve 4 yaşında erkek hastaya rituksimab tedavisi başlamıştır. On sekiz ay süresince izlemde olan hastalardan kız çocuğunda PLT 50-60.000/mm<sup>3</sup> (max. 90.000/mm<sup>3</sup>) değerine,

B lenfosit sayısı 3. ayda "0", takiben 4 ay içinde normale gelmiş, erkek çocukta ise PLT 20-30.000/mm<sup>3</sup> (max. 40.000/mm<sup>3</sup>) düzeyinde seyretmekteymiş (20).

Çocukluk çağı İTP'de rituksimab'ın en fazla sayıda hastada kullanıldığı çalışma Wang ve ark.'nın bildirdiği çalışmadır. Daha önce 1-7 tedaviye dirençli, yaşları 2-19 yıl arasında değişen, 4'ü splenektomili, tedavi öncesi PLT <30.000/mm<sup>3</sup> (3'ünde >30.000/mm<sup>3</sup>) olan 24 hastaya rituksimab tedavisi verilmiş, Cevap değerlendirilirken PLT'nin >150.000/mm<sup>3</sup> olması TC, PLT'nin 50.000-150.000/mm<sup>3</sup> olması KC, PLT'nin 20.000-50.000/mm<sup>3</sup> olması ise minör cevap (MC) olarak kabul edilmiştir. TC 15/24 (%63) hastada alınmış (ancak 6 hasta 3-18 ay içinde nüks etmiş), 2'sinde KC (ancak 4 ve 6. ayda nüks), 2'sinde minör cevap (5 ve 8. ayda nüks) elde edilirken, 5 hastada hiçbir cevap alınamamış, 17 TC+KC'nin 15'inde ilk 4 hafta içinde PLT >50.000/mm<sup>3</sup> saptanmıştır. Splenektomili hastalar değerlendirildiğinde 4 hastanın 3'ünde TC alınmış, ancak 2'si relaps yapmıştır. Rituksimab öncesi multipl tedavi alan hastalar ile 1-2 tedavi alanlar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Uzun süreli cevap oranı Kaplan Meier analizine göre %32 olarak saptanmıştır. On yaş altı ve üstü hastalar karşılaştırıldığında da cevap tipi, süresi, toksisite açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu makalede çocuk hastalarla erişkinlerde rituksimab kullanımı karşılaştırıldığında: erişkinde 18/57 (%32) hastada TC alınıp, bu hastaların 15'inde >1 yıl süresince alınan yanıt devam ederken, çocuklarda başlangıçta erişkinlerden daha iyi yanıt alınmasına rağmen (%63), cevaplı kalma süresi daha kısa (ortalama 13

Tablo 3. Erişkin ve çocukluk çağı kronik İTP'de rituksimab kullanımı (23)

Araştırmacı	n	Yaş Grubu	TC	KC	Relaps	Cevap Devamlılığı
Zaja	15	E	6/15 %40	2/15 %13	3/8 %38	5/15 %33
Shanafelt	12	E	5/12 %42	1/12 %8	2/6 %33	4/12 %33
Giagounidis	12	E	5/12 %42	4/12 %33	2/9 %22	7/12 %58
Cooper	57	E	18/57 %32	13/57 %23	13/31 %42	18/57 %32
Braendstrup	39	E	7/39 %18	10/39 %26	-	-
Wiley	19	Ç	11/19 %58	4/19 %21	9/15 %60	6/19 %32
Toplam	154	E+Ç	52/154 %34	34/154 %22	29/69 %42	40/115 %35
Taube*	22	Ç	7/22 %32	6/22 %27	5/13 %38	8/22 %36

ay) bulunmuştur. Kısmi cevap açısından ise iki grup arasında fark saptanamamıştır. Çocuklarda cevap daha erken (4 hafta? 8 hafta), Ig azalması daha fazladır (6/13? 1/44), ancak infeksiyon sıklığında artma gözlenmemiştir. Üç hastada 1, 2 ve 3.dozdan sonra geçici serum hastalığı gelişmiştir (21).

Median yaşları 9 yaş (4-18 yıl, 4'ü <10 yaş) olan 10 (6 kız, 4 erkek) İTP'li hastada (6'sı splenektomili) rituksimab'ın kullanıldığı diğer bir çalışmada 4 tam, 4 kısmi ve 2 minör cevap (150 haftaya kadar devam eden) elde edilmiştir (22).

Taube ve ark.ise median yaşı 5.8 yıl (dağılım 2.5-15.2) olan 22 kronik İTP'li hastaya tek doz rituksimab tedavisi vermiş, 4 dozla benzer oranda cevap oranı elde ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada cevap değerlendirilirken PLT'nin >100.000/mm<sup>3</sup> olması TC, PLT'nin >30.000/mm<sup>3</sup> olması KC, PLT'nin <30.000/mm<sup>3</sup> olması ise cevapsızlık olarak kabul edilmiştir. Tablo 3'de erişkin, çocuk ve tek doz rituksimab tedavilerinin sonuçları verilmektedir (23).\*

#### Tek doz rituximab tedavisi

On dokuz (15K, 4E) pediatrik hastanın yer aldığı retrospektif bir çalışmada 2-5 arası değişen sayıda haftalık rituksimab tedavisi ile 7 vakada sürekli cevap elde edilmiştir. Bu grup hastalar relaps yapan veya yanıtız grup ile karşılaştırıldığında, CD19 düzeyinde azalmanın 4-6. aylardan sonra da belirgin azalmış olarak devam ettiği saptanmıştır (24).

Bennett ve ark.'nın çalışmasında sürekli cevap kriteri olarak rituksimab tedavisinden 2 ay sonra, 4 hafta süreyle PLT sayısının >50.000/mm<sup>3</sup> olması sürekli cevap kriteri olarak kabul edilmiş, yaşları 2.6-18.3 yaş arası değişen 36 çocuk hastanın yer aldığı bu prospektif Faz I/II çalışmasında bu kriter 11/36 (%31) sağlanabilmiştir. Ortalama cevap alınma süresi 1 hafta (1-7 hafta), ilk dozda premedikasyona rağmen infüzyona bağlı yan etki %47 oranında gözlenmiş, 2 hastada serum hastalığı, bir hastada hipotansiyon ciddi yan etki olarak gelişmiştir. Periferik B hücreler tüm hastalarda azalmış, IgM %3.4/hafta azalırken, IgG düzeyi belirgin olarak değişmemiştir (25). Ülkemizden bildirilen 4 vakalık bir seride ise bir tam, bir kısmi, bir minör cevap alınırken, bir vakada başarı elde edilememiştir (26).

Sonuç olarak; çocukluk çağı kronik İTP'sinde son yıllarda kullanıma giren rituximab tedavisi ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir, ancak kalıcı sürekli remisyon oranı %30-35 arasındadır. Randomize, fazla sayıda hastanın olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (5).

#### ÇOCUKLUK ÇAĞI OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİ, EVANS SENDROMU VE SAF ERİTROİD SERİ APLAZİSİNDE RİTUKSİMAB KULLANIMI

Otoimmün hemolitik anemide rituksimab kullanımı ilk kez 2001 yılında Quartier ve ark. tarafından bildirilmiştir. Yaşları 7-35 ay arasında değişen 6 çocuğa rituksimab tedavisi verilmiş ve tüm vakalarda cevap alınmıştır (27). Daha sonra yeni kullanımlar bildirilmiş, bildirilen vaka-

lardan 2'si kaybedilmesine rağmen diğerlerinde ilk yayınlanan vakalara benzer şekilde iyi sonuçlar alınmıştır (28-35). Otoimmün hemolitik anemide en fazla hasta sayısının olduğu çalışma Zecca ve ark. tarafından yapılmıştır. Yaşları 0.3-14 yaş arası değişen 15 çocuğa toplam 2, 3 veya 4 kez olacak şekilde rituksimab tedavisi verilmiş, 13 vakada (%87) TC alınmış, izlemde 7-27 ay arası remisyonu devam eden hastalardan 3'ünde relaps gelişmiş, ancak hepsinde rituksimab tedavisi ile yeniden TC alınmıştır (29). Sonuç olarak, bildirilen az sayıda vaka örnekleri değerlendirildiğinde diğer tedavilere cevapsız otoimmün hemolitik anemide rituksimab tedavisi ile elde edilen başarı oranı kronik İTP vakalarına göre daha yüksek gözükmemektedir, ancak vaka sayısı oldukça azdır.

Evans sendromunda ve saf eritroid seri aplazisinde çok az sayıda hastada kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (36-40). Norton ve Roberts Evans sendromunda çoğu vakada remisyonun sağlanabildiğini, ancak bu cevabın genellikle 12 ayın altında sürdürülebildiğini bildirmiştir (41).

#### İNİHİTÖRLÜ HEMOFİLİLİ ÇOCUKLARDA RİTUKSİMAB KULLANIMI

Wiestner ve ark.'nın 2002'de 4 erişkin edinsel hemofilili hastada başarılı rituksimab kullanımını takiben, Mathias 2004'de 2 inhibitörlü konjenital hemofili A ve B hastasında kullanmış, hemofili A'da başarılı sonuç almıştır (42, 43). Carcao ve ark. immun tolerans tedavisi başarısız veya başarılı olma şansı düşük konjenital hemofilili 5 hastaya (4 ağır hemofilik çocuk, 1 hafif hemofilili erişkin) 375 mg/m<sup>2</sup>/doz, haftada bir, 4 hafta, sonra 5 aya kadar ayda bir (inhibitör (-) ve recovery, half-life testi normal olana kadar) rituksimab tedavisi vermiş, 3 hastada inhibitör negatifleşmiş, ancak recovery, half-life testi düzelmemiş, 4. hastada sadece inhibitör titresi azalmış, bir hastada ise yanıt alınamamıştır. Yanıt alınan 4 hastaya da eş zamanlı FVIII (100/U/kg/gün) verilmiş, cevapsız hasta ise eş zamanlı FVIII kullanmamıştır. Sonuç olarak eş zamanlı FVIII ile birlikte rituksimab kullanımının cevabı olumlu etkilediği sonucuna varmışlardır (44).

Moschovi ve ark. 2 inhibitörlü konjenital hemofilide rituksimab kullanmış, KC alınmış, inhibitör titresi <5 BU olunca immun tolerans tedavisi başlanmış, birinde 21. gün inhibitör negatifleşirken, diğer vakada cevap alınamamıştır (45). Diğer bir çalışmada 3 adölesan hastada kullanılmış, ikisinde inhibitör titresinde azalma olmuştur (46).

Curry ve ark. 2 hastada başarı elde edememiş, beraberinde FVIII ile kullanılınca cevabın olumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir (47).

Sonuç olarak çok az sayıda inhibitörlü hemofilili hastasında kullanılan rituksimabın tedavide yerinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır, ilk sonuçlar FVIII ile birlikte kullanıldığında etkinliğinin artabileceğini göstermektedir (44, 47).

### ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİLERİNDE RİTUKSİMAB KULLANIMI

Relaps B-ALL bir hastada başarılı kullanım sonrası, iki yaşında pre-B ALL ve optik sinir tutulumlu MSS relapsı olan hastaya da ALL relaps protokolü ve radyoterapi başlanmış, hasta remisyona girmiş, ancak 6.haftada relaps gelişip blastlarda CD20(+)'liği saptanınca Rituximab verilmiştir. Altı ay sorunsuz olarak takip edilen hastada bu süre sonunda CD20(-) blastlarla yeniden kemik iliği relapsı gelişmiştir (48, 49).

Diğer bir çalışmada ise relaps veya refrakter CD20 (+) B-prekürsör ALL'li 3 çocuğa Rituksimab tedavisi verilmiş, üçü de remisyona giren hastaların 2'sine takiben allojenik kök hücre nakli yapılmış, birinde transplantasyon sonrası relaps gelişince yine Rituksimab tedavisi verilmiştir (50). Sonuç olarak, multipl tedaviye dirençli birçok hematolojik hastalıkta değişen doz ve sıklıkta rituksimab tedavileri kullanılmıştır. Değişen başarı oranları olan bu çalışmalar son yıllarda yapılmış ve oldukça az sayıda ve kısa sürede izlemde olan hasta takiplerine göre sonuçlar verilmiştir. Bu nedenle yeni yapılacak çok sayıda kontrollü ve uzun izlem sonuçları rituksimabın tedavideki yerini belirleyecektir (6).

### KAYNAKLAR

1. Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune cytopenias. *Eur J Haematol* 2004; 72: 79-88.
2. Virgolini L, Marzocchi V. Rituximab in autoimmune diseases. *Biomedicine&Pharmacotherapy* 2004; 58: 299-309.
3. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1484-92.
4. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera®). *Cancer Treatment Reviews* 2005; 456-473.
5. Tamminga RYJ, Bruin MCA. Rituximab treatment for symptomatic chronic ITP. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 714-6.
6. Franchini M, Veneri D, Lippi G, Stenner R. The efficacy of rituximab in the treatment of inhibitor-associated hemostatic disorders. *Thromb Haemost* 2006; 96: 119-25.
7. Perotta A, Sunneberg TA, Scott J, et al. Rituxan in the treatment of chronic ITP. *Blood* 1999; 94: 49a.
8. Saleh MN, Gutheil J, Moore M, et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 2000; 27 (Suppl 12); 99-103.
9. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 98: 952-957.
10. Stasi R, Stipa E, Forte V. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 99: 3872-3.
11. Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, et al. B-cell compartment as the selective target for the treatment of immune thrombocytopenias. *Haematologica* 2003; 88: 538-546.
12. Giagounidis AAN, Anhufo J, Schneider P, et al. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study. *Eur J Haematol* 2002; 69: 95-100.
13. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 125: 232-239.
14. Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2005; 78: 275-280.
15. Arnold DM, Dentali F, Meyer RM, et al. Rituximab for treatment of adults with ITP: a systematic review. *Blood* 2005; 106: 1241a.
16. Bengtson KL, Skinner MA, Ware RE. Successful use of anti-CD20 (Rituximab) in severe, life-threatening childhood immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2003; 143: 670-673.
17. Pusiol A, Cesaro S, Nocerino A, et al. Successful treatment with the monoclonal antibody rituximab in two children with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Pediatr* 2004;
18. Russo G, Licciaedello M, La Spina M. Rituximab in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: does it really work?. *Eur J Pediatr* 2004;
19. Roganovic J. Rituximab treatment in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 334.
20. Moschovi M, Trimis G, Pergantou H, et al. Clinical remission following monoclonal anti-CD20 therapy in two children with chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 384-386.
21. Wang J, Wiley M, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr* 2005; 146: 217-221.
22. Sharma A, Nair V, Mishra DK, et al. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody-rituximab in refractory childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: an Indian experience. *Blood* 2005; 106: 4010a.
23. Taube T, Schmid H, Reinhard H, et al. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2005; 90: 281-283.

24. Parodi E, Nobili B, Perrotta S, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. *Int J Hematol* 2006; 84: 48-53.
25. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura: *Blood* 2006; 107: 2639-42.
26. Bay A, Oner AF, Uner A, Dogan M. Use of rituximab in chronic childhood immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int* 2006; 48: 514-6.
27. Quartier P, Brethon B, Philippet P, et al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anemia with rituximab. *Lancet* 2001; 358: 1511-13.
28. Motto DG, Williams JA, Boxer LA. Rituximab for refractory childhood autoimmune hemolytic anemia. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 1006-8.
29. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003; 101: 3857-61.
30. Nowak-Wegrzyn, King KE, Shirey RS, et al. Fatal warm autoimmune hemolytic anemia resulting from IgM autoagglutinins in an infant with severe combined immunodeficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 250-2
31. Gottardo NG, Baker DL, Willis FR. Successful induction and maintenance of long-term remission in a child with chronic relapsing autoimmune hemolytic anemia using rituximab. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 557-61
32. Ng PC, Lee KK, Lo AF, et al. Anti B cell targeted immunotherapy for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in a young infant. *Arch Dis Child* 2003; 88: 337-9
33. Gorelik M, Debski R, Frangoul H. Autoimmune hemolytic anemia with giant cell hepatitis: case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 837-39
34. Bonduel M, Zelasko M, Figueroa C, et al. Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia with rituximab in a child with severe combined immunodeficiency following nonidentical T-cell-depleted bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 819-21
35. Van Daalen ST, van Dijken PJ, Tamminga RY, Brons PP. Rituximab instead of splenectomy in children with chronic or refractory autoimmune hemolytic anemia. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 15: 2350-4.
36. Muwakkit S, Locatelli F, Abbout M, et al. Report of a child with vitiligo and Evans syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 344-5
37. Jubinsky PT, Rashid N. Successful treatment of a patient with mixed warm and cold antibody mediated Evans syndrome and glucose intolerance. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 347-50
38. Zecca M, De Stefano P, Nobili B, Locatelli F. Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immune-mediated, pure red cell aplasia and hemolytic anemia. *Blood* 2001; 97: 3995-7.
39. Maschan AA, Skorobogatova EV, Balashov DN, et al. Successful treatment of pure red cell aplasia with a single dose of rituximab in a child after major ABO incompatible peripheral blood allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 30: 405-7.
40. Zhu K, Chen J, Chen S. Treatment of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder (EBV-PTLD) and pure red cell aplasia (PRCA) with rituximab following unrelated cord blood transplantation: a case report and literature review. *Hematology* 2005; 10: 365-70.
41. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol* 2006; 132: 125-37
42. Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2002; 100: 3426-8.
43. Mathias M, Khair K, Hann I, Leisner R. Rituximab in the treatment of alloimmune factor VIII and IX antibodies in two children with severe hemophilia. *Br J Haematol* 2004; 125: 366-8.
44. Carcao M, St Louis J, Poon MC, et al. Rituximab for congenital haemophiliacs with inhibitors: a Canadian experience. *Haemophilia* 2006; 12: 7-18.
45. Moschovi M, Aronis S, Trimis G, et al. Rituximab in the treatment of high responding inhibitors in severe hemophilia A. *Haemophilia* 2006; 12: 95-9.
46. Fox RA, Neufeld EJ, Bennett CM. Rituximab for adolescents with haemophilia and high titre inhibitors. *Haemophilia* 2006; 12: 218-22.
47. Curry N, Stanworth S, Keeling D. The use of rituximab in two children with allo-antibodies towards factor VIII. *Br J Haematol* 2006; 133: 210-6.
48. Corbacioglu S, Eber S, Gungor T, et al. Induction of long-term remission of a relapsed childhood B-acute lymphoblastic leukemia with rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and autologous stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 327-29.
49. Kraal K, Schalijs-Delfos N, van Buchem M, et al. Optic nerve relapse in a child with common acute lymphoblastic leukemia, treated with systemic anti-CD20 (rituximab). *Haematologica* 2005; 90 Suppl: ECR24
50. Claviez A, Eckert C, Seeger K, et al. Rituximab plus chemotherapy in children with relapsed or refractory CD20-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2006; 91: 272-3.