

Kronik immün trombositopenik purpurada anti-CD20 monoklonal antikor (rituksimab) tedavisi

Saadet Akarsu¹, Abdullah Kurt², A. Neşe Çıtak Kurt², Mustafa Aydın², Erdal Yılmaz³
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatrik Hematoloji Yardımcı Doçenti, ²Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatri Doçenti

SUMMARY: Akarsu S, Kurt A, Çıtak Kurt AN, Aydın M, Yılmaz E. (Department of Pediatrics, Fırat University, Faculty Medicine, Elazığ, Turkey). Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 90-95.

Approximately 25-30% of patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) do not respond to established therapeutic regimens (corticosteroids, IVIg, anti-D, splenectomy). The mechanism of action of rituximab (anti-CD20) causes opsonization of B cells, which inhibits macrophage Fc receptor function and clearance of IgG-coated platelets. We report on two children with chronic ITP refractory to corticosteroid, IVIg and anti-D who achieved complete and partial normalization of their platelet counts after treatment with rituximab, 375 mg/m² given weekly in four doses. CD20 levels were tested 12 times with flow cytometry during the diagnosis, before each dose of rituximab, and at 3-6 week intervals until the 49th week. The first dose of rituximab rapidly destroyed the entire circulating CD20+ B cell population. Normal B-lymphocyte counts were observed at the end of the 26th and 30th weeks, respectively. No important side effect was observed. Neither viral nor bacterial infections were observed during and after treatment. Rituximab is an effective alternative which can be used safely in the treatment of childhood chronic ITP.

Key words: rituximab, chronic immune thrombocytopenic purpura, anti-CD20, children.

ÖZET: Kronik immün trombositopenik purpura'lı (ITP) hastaların yaklaşık %25-30'u tedaviye (kortikosteroidler, intravenöz immünglobülin, anti-D, splenektomi) cevap vermez. Rituksimab (anti-CD20)'ın etki mekanizması makrofaj Fc reseptör fonksiyonlarını ve IgG kaplı trombositlerin temizlenmesini inhibe eden B lenfositlerinin opsonizasyonuna neden olur. Biz kortikosteroid, intravenöz immünglobülin ve anti-D'ye dirençli 375 mg/m² haftada bir dört haftalık rituksimab infüzyonu ile tedaviden sonra trombosit sayısı tam ve kısmi olarak normale dönen kronik ITP'li iki çocuğu bildirdik. Tanı anı, her rituksimab dozu öncesi ve 49. haftaya kadar 3-6 haftalık aralıklarla toplam 12 defa akım sitometri tekniği ile CD20 düzeyleri kontrol edildi. Rituksimab'ın ilk dozu dolaşan CD20+ B lenfositlerini hızlıca yıkıma uğrattı. 26 ve 30 haftalık süre sonunda normal B lenfosit sayıları gözlemlendi. Önemli bir yan etki görülmedi. Tedavi süresince ve sonrası ne viral ne de bakteriyel enfeksiyon saptanmadı. Çocukluk çağı kronik ITP tedavisinde rituksimab güvenle kullanılabilir etkili bir seçenektir.

Anahtar kelimeler: rituksimab, kronik immün trombositopenik purpura, anti-CD20, çocuk.

İmmün trombositopenik purpura (ITP) trombositopeni ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Antitrombosit antikorların üretimi nedeniyle trombositler retiküloendotelial sistem (RES) tarafından yıkılırlar. ITP otospesifik antikorların kontrol edilmeyen üretimi ile ilişkilidir. Tedavide hedeflenen onları üreten

otoreaktif B lenfosit havuzunu tüketmektir. Rituksimab (anti-CD20) normal ve malign matür B lenfositlerine karşı doğrudan etkili kimerik monoklonal bir antikordur. Uzun ve etkili B lenfosit azalması yapar^{1,2}. Şimdilerde multisistem otoimmün hastalıklarda, otoimmün hemolitik anemi ve trombotik trombositopenik

purpura gibi erişkin³ ve pediatrik^{2,4} B lenfositlerini ilgilendiren hastalıklarda başarılı olarak kullanılmaktadır^{2,4}. Çoğu hastalar hafif semptomlara sahip olduğundan, tedaviye cevabın belirsiz ve tedavinin ciddi yan etkileri olabildiği için kronik tedaviye dirençli ITP'nin tedavisi çelişkilidir. Kronik ITP olan hastalarda kortikosteroidler, intravenöz immüoglobülin (IVIG), anti-D (Rh) immüoglobülin (Ig) ve splenektomi gibi tedavi şekilleri uygulanmaktadır. Buna rağmen hangisinin ilk seçenek olarak kullanılabilceği açık değildir^{5,6}. Erişkin kronik ITP'li hastaların %25-30'u^{5,7} ve çocukların ise %10-20'si tedaviye cevap vermez^{2,4,8-12}. Splenektomi sonrası tam ve uzun dönem cevap çocuk hastaların ancak %50'sinde beklenir^{8,9,13}. Klinik sonuçları düzelterek yeni tedavi seçenekleri gerekmektedir.

Rituksimab kronik ITP'nin tedavisi için kullanılan yeni bir ilaçtır⁷. Normal ve malign B lenfositlerinin yüzeyinde bulunan bir transmembran protein olan CD20 antijeni için spesifik insan-fare kimerik monoklonal antikorudur (IgG1/k). Rituksimab infüzyonu normal ve malign B hücrelerinin tükenmesine yol açar. Rituksimabın Fab kısmı B lenfositlerinde CD20 antijenini bağlar ve Fc kısmı in vitro B hücre lizisini sağlayan immün efektör fonksiyon gösterir. Kompleman bağımlı sitotoksiste, antikor bağımlı hücrel sitotoksiste ve apoptozis indüksiyonu yoluyla etki gösterir. CD20 immünoterapi için uygun hedef olarak görülmektedir. Çünkü hematopoietik kök hücreler, pro-B lenfositler, normal plazma hücreleri ya da diğer normal dokularda bulunmaz. Rituksimab otoreaktif B hücre klonunu baskılayarak çoğu otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır^{5,7,12}.

Kronik ITP'de rituksimab ile tedavide farklı sonuçlar elde edilmektedir. Biz de, splenektomi olmayan iki kronik ITP'li hastada rituksimab ile tedavinin sonuçlarını değerlendirmek istedik.

Vakaların Takdimi

Kronik ITP nedeni olabilecek lenfoproliferatif hastalıklar, miyelodisplazi, agamaglobülinemi, konjenital ve kalıtsal trombositopeni, otoimmün hastalıklarla ve ilaç ile ilişkili hastalıklar sitomegalovirus, toksoplazm, HIV, HBV ve HCV ile enfeksiyon ayırt edildi. Helikobakter pilori için incelemeler, antinükleer antikor ve Coombs testi iki hastada da negatif bulundu.

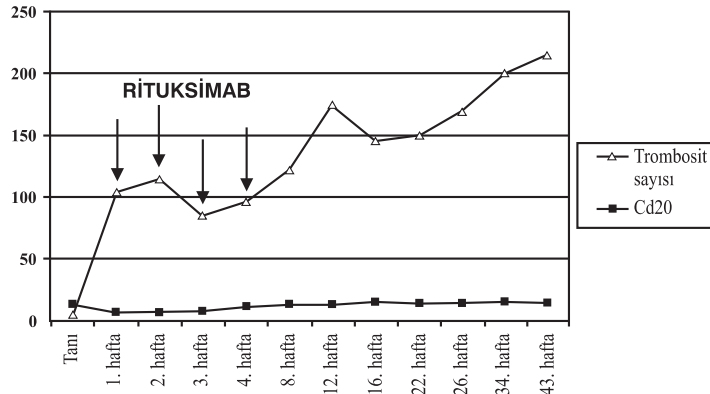
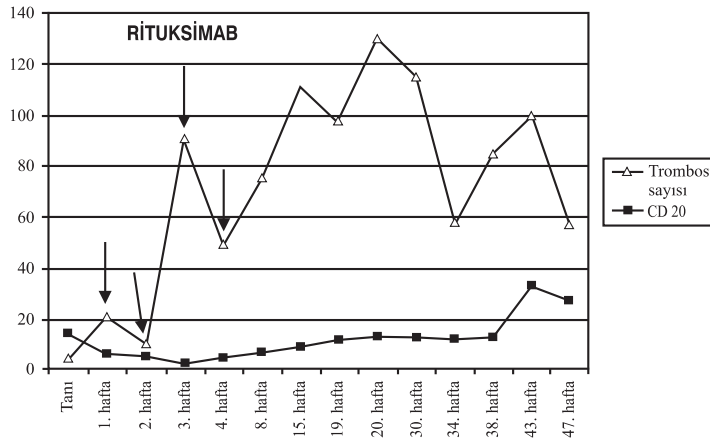
Komplemanın C3 ve C4 fraksiyonları normal düzeyde saptandı. Anti-çift sarmallı DNA antikorları ve antikardiolipin antikorlar negatif olarak saptandı. Her iki hastada tanı kemik iliği aspirasyonu ile konuldu. Kronik ITP tanısı alan hastalara daha önce kortikosteroid (prednizolon 30 mg/kg/gün, üç gün ve 20 mg/kg/gün, dört gün, IV; iki tekrar), IVIG (1 gr/kg/gün, iki ardışık gün, IV; dört tekrar) ve anti-D Ig (50 µg/kg/gün, IV; 3-8 hafta arası aralıklarla üç tekrar) tedavileri uygulandı. Bu tedavilerle cevap alınamadı. Rituksimab tedavisinin dört haftası süresince ve sonraki gözlem fazında özellikle kortikosteroidler kullanılmadı. İki hastada da premedikasyon olarak 500 ve 250 mg oral asetaminofen ile 10 mg IV klorfenamin kullanıldı. Premedikasyon olarak kortikosteroid kullanılmasından kaçınıldı. Rituksimab 375 mg/m², haftada bir kez ve dört hafta süresince uygulandı. İnfüzyon hızı 50 mg/saat hızında yapıldı. Tedavi öncesi, her rituksimab dozu öncesi ve tedavinin başlanmasından sonraki 43. (Vaka I) ve 47. (Vaka II) haftaya kadar toplam 12 kez olmak üzere, trombosit sayısı ve akım sitometri tekniği ile CD20+ B lenfositlerin yüzde düzeyleri belirlendi. Tam cevap trombosit sayısının 100x10⁹/L ve üzerinde olması, kısmi cevap 50-100x10⁹/L arasında olması, hafif cevap tedavi gereksinimi olmadan 50x10⁹/L altında olması ve cevapsızlık ya da dirençlilik ise ilave bir tedaviye ihtiyaç duyulan; trombosit sayısının 50x10⁹/L altında olması durumu olarak kabul edildi⁵. Hastalar tedavi sonrası sırasıyla 11 ve 12 ay süreyle izlendi. Rituksimab tedavisi süresince ve sonrası viral ve bakteriyel enfeksiyon saptanmadı. Hastaların verileri literatürdeki değerlerle karşılaştırıldı (Tablo I). Her iki vakanın tedavi öncesi, süresince ve sonrası trombosit ve CD20 değerleri Şekil 1 ve Şekil 2'de verildi.

Vaka I

Dokuz yaşında erkek hasta iki yıldır kronik ITP tanısı ile izlenmekte idi. Trombosit sayısı 5-11x10⁹/L arasında değişmekte olan hastada dirençli burun kanamaları başlayınca rituksimab tedavisi uygulandı. Rituksimab tedavisinin birinci haftasında trombosit sayısı hemen 100x10⁹/L üzerine çıktı ve altı aylık izlemlerinde 50x10⁹/L üzerinde gitti. Trombosit sayısı ikinci ve 12. haftalarda zirve halinde iki kez yükseldi; 26. haftaya doğru yeniden bir zirve eğiliminde yükselmeye geçtiği görüldü.

Tablo I. Rituksimab uygulanan kronik ITP'li hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Kaynak	Hasta sayısı	Tedavi şeması	Cevap	Cevap süresi	Yaş grubu
Pusiol ve ark. ²	2	375 mg/m ² X4	2 tam	6-12 ay	Çocuk
Cooper ve ark. ³	57	375 mg/m ² X4	31: 18 tam, 13 kısmi	3.5 (1-19) hafta	Erişkin
Stasi ve ark. ⁷	25	375 mg/m ² X4	5 tam, 5 kısmi, 2 hafif	6->108 ay	Erişkin
Wang ve ark. ¹²	24	375 mg/m ² X4	15 tam, 2 parsiyal, 2 hafif	4-30 ay	Çocuk (2-19 yaş)
Zaja ve ark. ¹⁵	20	375 mg/m ² X4	9 tam, 4 kısmi	1-144 ay	Erişkin
Saleh ve ark. ¹⁷	13	375 mg/m ² X4	2 tam, 1 kısmi	Belirsiz	Erişkin
Perotta ve ark. ¹⁹	10	375 mg/m ² X4	5 tam, 1 kısmi	1-14 ay	Erişkin
Mow ve Nook ²⁰	1	375 mg/m ² X4	1 tam	>7 ay	Erişkin
Hastalarımız	2	375 mg/m ² X4	1 tam, 1 kısmi	11 ve 12 ay	Çocuk (22 ay, 9 yaş)

**Şekil 1.** Vaka I'nin tedavi öncesi ve her doz sonrası CD20 değişimleri ve trombosit cevapları.**Şekil 2.** Vaka II'nin tedavi öncesi ve her doz sonrası CD20 değişimleri ve trombosit cevapları.

Hastamızın tedavi öncesi CD20 düzeyi 13.1 iken, rituksimab ilk dozu ile dolaşan CD20+ B lenfositleri çok hızlıca yıkıma uğrayıp 7.1'e düştü. Rituksimab ile dört tedavi süresince düşük düzeyde kalıp son infüzyon sonrası dördüncü haftadan itibaren devam eden şekilde normale (34. hafta trombosit sayısı $200 \times 10^9/L$ ve CD20 15.0, 43. hafta trombosit sayısı $214 \times 10^9/L$ ve CD20 14.3) döndü (Şekil 1).

Ritüksimab verilmesi sırasında hastamızda ilk uygulamada hafif ateş yükselmesi gözlemlendi. Bulantı ve kusma gözlenmedi. İzlem süresince Ig

düzeyleri normal sınırlarda seyretti. Ritüksimab tedavisinden sonra 11 aydır izlenen hastada tam cevap devam etmektedir.

Vaka II

Yirmi iki aylık erkek hasta (tanı 14 aylık iken konulmuş) sekiz aydır kronik ITP tanısı ile izlenmekte idi. Hastamızda karma aşı uygulaması sırasında iki kez enjeksiyon yerinde belirgin hematoma gelişti. Bu nedenle ailenin de yüksek tedavi beklentisi ile rituksimab uygulandı. Ritüksimab tedavisi başlanmadan

önceki trombosit sayısı $4 \times 10^9/L$ iken tedavinin birinci dozundan sonra $21 \times 10^9/L$ ve üçüncü dozundan sonra $91 \times 10^9/L$ düzeyine ulaştı. Tedavi ile birlikte trombosit sayısındaki artışın tersine CD20 düzeyi 14.1'den dördüncü dozun sonunda 4.5 düzeylerine kadar düştü. Ancak izleminin altıncı ayını dolduran hastanın trombosit sayısı $115 \times 10^9/L$, CD20 12.9 değerlerine kadar yükseldi. Hastada tedavi sırası ve sonrasında herhangi bir komplikasyon izlenmedi. Ig düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Trombosit sayısı üçüncü, 15. ve 24. haftalarda zirveler halinde üç kez yükseldi (Şekil 2). Rituksimab verilmesi sırasında yan etki gözlenmedi. Rituksimab tedavisinden sonra 12 aylık bir sürede izlenen hastada kısmi cevap devam ediyordu. Tedavinin 15. haftasından 34. haftasına kadar dalgalanmalarla olsa da tam cevap elde edilmişken 34. haftadan itibaren yine dalgalanmalarla giderek (43. hafta trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ ve CD20 32.9, 47. hafta trombosit sayısı $57 \times 10^9/L$ ve CD20 27.2) kısmi cevaba döndü.

Tartışma

Kronik dirençli ITP'li hastalarda, hafif semptomlar olduğu ve tedavinin ciddi yan etkileri ile sonucu belirsiz olduğu için; tedavi uygulamasında bir belirsizlik gösterir. Splenektomiye cevap vermeyen kronik dirençli ITP vakaları da vardır. Bu durumda en zor problem trombosit sayısının $<10 \times 10^9/L$ devam etmesidir. Tedaviye cevap vermeyen erişkin ağır ITP'li hastalarda genel popülasyona göre mortalite dört kat artar. Dirence ITP grubunda 10 yıllık mortalite %10-20 oranında saptanmıştır. Bu nedenle daha etkili tedavi seçeneklerine ihtiyaç bulunmaktadır^{6-9,13}. En fazla tam cevaplar azathioprin, siklofosamid ve rituksimab ile olmuştur. Bunlar ile tam cevap %17-27, cevapsızlık %36-42 oranında bildirilmiştir¹³.

Ritüksimab, erişkin kronik ITP'de %32 oranında bir yıldan uzun süren cevap sağlamıştır^{6,7,13-15}. Çocuklarda oldukça sınırlı çalışma vardır^{2,4,10-12}. Pediatrik multisistem otoimmün hastalıklarda etkili ve güvenilir bulunmuştur^{4,5}. Kronik ITP'de rituksimabın etki mekanizması tam belli değildir. Makrofaj Fc reseptör fonksiyonlarını ve IgG kaplı trombositlerin temizlenmesini inhibe eden B lenfositlerinin opsonizasyonuna neden olur⁷. CD20 yüzey antijeni ekspresyon eden B lenfositlerini azaltır. B lenfositler rituksimabın ilk infüzyonundan sonra 4-9 aylık

sürede tespit edilemez düzeyde saptanırlar¹⁶. Bizim birinci hastamızda rituksimab yalnızca bir ay gibi kısa bir süre B lenfosit tükenmesi sağlanmasına rağmen ikinci hastamızda 19 hafta süre ile düşüklük devam etmiştir. Her iki hastada daha sonra B lenfositler normal düzeylerine ulaşmışlardır. Rituksimab ile B lenfosit baskılanmasının yalnızca bir aylık kısa dönemde olduğu olgular bildirilmiştir⁵.

Wang ve arkadaşları¹² da yaşları 2-19 yıl olan 24 kronik ITP'li vakada rituksimabın etkinlik ve güvenilirliğini araştırdıkları çalışmalarında trombosit sayısı $<30.000/mm^3$ olan kronik ITP'li hastalara tedavi vermişlerdir. Cevap olarak trombosit sayısı $>150.000/mm^3$ ise tam cevap, $50.000-150.000/mm^3$ ise kısmi cevap, $>20.000- <50.000/mm^3$ ise hafif cevap ve hiç cevap vermemişse cevapsız olarak değerlendirmişlerdir. Tam cevap %63 (4-30 ay), kısmi cevap %8 (4-6 ay), hafif cevap %8 (5-8 ay) ve cevapsızlık %3 olarak saptanmıştır. Çocukların küçük bir kısmında, ilk infüzyonda; kaşıntı, ürtiker ve boğaz ağrısı (solunum sıkıntısı değil) gözlenmiş. Üç hastada birinci, ikinci ve üçüncü infüzyon sonrası serum hastalığı gelişmiştir. Enfeksiyonların sıklık ve ciddiyetinde değişiklik gözlenmemiş. Ondört vakanın %43'ünde Ig düzeyleri normal değerlerin altına düşmüştür. Bu yüksek orana rağmen, Ig düzeyleri iki vakamızda da normal değerlerde gitmiştir. Rituksimab çocuklardaki kronik ITP'de ortalama 13 ayda sonlanan %50'nin üzerinde tam cevap oranı sağlamıştır. Geçici serum hastalığından başka toksisitesi saptanmamıştır¹².

Çalışmalarda rituksimab ile tedavi edilmiş kronik ITP'li en küçük hasta 24 aylık olup, 22 aylık olan II. Vaka literatürde bildirilmiş en küçük kronik ITP hastasıdır¹². Küçük yaşlarda kullanımının yan etkilerde artışa neden olmadığı belirlenmiştir. On yaşın altındaki sekiz hastada cevap türü, cevap süresi ve toksik etkiler daha büyük hastalardan farklı bulunmamıştır. Kaşıntı, ürtiker, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı ve serum hastalığı gibi toksik etkiler on yaş ve altındaki hastaların hiçbirinde gözlenmemiştir. Yalnızca absölyüt nötrofil sayısı düşüklüğü sekiz yaşındaki bir hastada saptanmıştır. Diğer toksik etkiler on yaş üzeri hastada saptanmıştır¹².

Ortalama yaşları iki olan otoimmün hemolitik anemili vakalarda cevap süresi 13 ay olarak belirlenmiştir¹². Erişkin kronik ITP'de yapılan en

geniş kapsamlı (57 hasta) çalışmada, tam cevap veren 18 hastanın 15'inde bu durum tedaviden sonra bir yıldan uzun devam etmiştir³. Çocuk yaş grubunun en geniş kapsamlı (24 hasta) çalışmasında bu süre daha kısa saptanmıştır¹².

Ritüksimab ile kronik ITP'li hastalarda başarı oranları değişkendir. Bazı çalışmalarda %50-72 ve %100 oranları bildirilirken^{7,14,16}, diğer çalışmalarda remisyon sağlanamamıştır^{6,17,18}. Bazı çalışmalarda ritüksimab birikim dozu ile klinik cevap arasında ilişki saptanmışken⁵ diğerlerinde saptanmamıştır¹⁵. Farklı dozlar uygulandığında (50 ile 375 mg/m²) düşük doz verilen hiçbir vakada klinik cevap başarılammıştır. Üst düzeydeki dozlarda %30 klinik cevap (tam %20, kısmi %10) sağlanmıştır^{7,17}. Stasi ve arkadaşları⁷ tarafından dirençli kronik ITP'da yapılan en geniş kapsamlı (25 hasta) çalışmada sekiz vakada splenektomi yapılmasına rağmen remisyon sağlanmamıştır. Ritüksimab ile tam %20, kısmi %20 ve hafif cevap %12 oranında gelişmiştir. Cevap %52 (6-108 hafta) ve cevapsızlık %48 olarak saptanmıştır. Trombosit sayısı ilk infüzyondan sonra bile artmıştır. Vakaların %28'inde cevap altı ay veya daha uzun süre devam etmiştir. Vakaların %16'sında yeni doz gerekmiştir. Bunların %50'sinde yeniden cevap elde edilmiştir. Ritüksimaba bağlı yan etkiler 18 hastada gözlenmiştir⁷. Perotta ve arkadaşları¹⁹ altısı splenektomi olan on kronik ITP hastasının %50'sinde tam, %10'unda kısmi cevap (cevap süresi 1-14 ay) elde etmiştir. Mow ve Hook²⁰ kronik ITP'li bir hastalarında yedi aydan uzun süre vakalarında >7 ay tam cevap elde etmişlerdi. Literatürde erişkin yaş kronik dirençli ITP'de ritüksimab verilen vakalar birleştirilerek tedaviye cevapları incelenmiştir. Bu çalışmalarda tam cevap %23-39, kısmi cevap %34-46 yani tüm cevap oranı %58-85 ve cevapsızlık ise %15-42 arasında saptanmıştır¹¹. Vakalarımızda da şu anda sırasıyla 11 ve 12 ayı bulan sürede %50 tam ve %50 kısmi cevap elde edildi. Splenektomi invaziv olup işlem sonrası enfeksiyon profilaksisi gereklidir^{7,8}. Bu nedenle splenektomi yapılmadan ritüksimab uygulamasının etkinliği saptanmak istenmiştir. Ancak her iki hastamızda da trombosit antikörleri belirlenmemiştir. Bunlar belirlenebilirse, ritüksimab tedavisi ile antikor titrasyonlarının değişimi de önemli bilgi sağlayacaktır.

B lenfositlerinin hızlı bir şekilde normal düzeyine ulaşmasının bir nedeni B lenfositlerinde CD20 ekspresyonunun düşük olması ya da hiç olmaması olabilir¹³. Bizim hastalarımızda

B lenfositlerinde CD20 antijen ekspresyonu normal düzeyde bulundu. Ritüksimab ile tedaviye dirençli olan hastalar bildirilmiştir. Bu nedenle ritüksimab uygulaması süresince ve sonrası akım sitometrisi ile incelemelere devam edilmelidir. Ondokuz yaşındaki bir hastanın ritüksimab ile tedavisinde 23 hafta süresince başarı sağlanmışken, 57 haftadan sonra başarısızlık gelişmiştir. Ritüksimab tedavisinin sonuçlarını değerlendirebilmek için hastalar tedavi süresince ve tedavi sonrası en az 23 hafta olmak üzere 12 aya kadar izlenmelidir⁴. Vakalarımızdan yaşı küçük olan ikincisinde de 34. haftadan sonra tam cevap kısmi cevaba dönüşmüştür. Onbir-oniki aylık sürenin devamında trombosit ve CD20 değerlerinde değişiklikler beklenebilir. Bu nedenle düzenli ve yakın izleme devam edilmelidir.

Ritüksimab ile genel belirtiler (ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, asteni), sindirim sistemi belirtileri (bulantı, kusma) ve kardiyovasküler yan etkiler (hipotansiyon, sinüs taşikardisi) beklenebilir. Yan etkiler Vaka I'de olduğu gibi genellikle ilk infüzyon süresince beklenir. Toksikite tedavi zamanına göre değişir. Akut toksisite altı haftaya kadar, gecikmiş toksite ise 6-24 hafta arası gelişir. Normal B hücrelerini tükettiği için izlem süresince hafif klinik öneme sahip enfeksiyöz komplikasyonlar gelişebilir. Erişkinlerde IgG ve IgM düzeyleri genellikle etkilenmez^{7,14}. Buna rağmen çocukların %43'ünde Ig düzeylerinde düşme gözlenmiştir. IgM 4-52 ve IgG 4-35 hafta arası en düşük düzeyde saptanmıştır¹².

Bazı çalışmalarda üçüncü dozdan sonra ağır trombositopeni nedeniyle tedavi kesilirken¹⁷, yalnızca Vaka II'de ikinci dozdan önce trombosit değerleri azalmıştır. Buna rağmen tanı düzeyinin altında olmamıştır. Tedaviye cevap 15. haftadan sonra meydana gelmiştir. Vaka I'de ise birinci haftadan itibaren 100x10⁹/L değerlerine ulaşarak daha sonrası içinde tam cevap elde edilmiştir.

Sonuç olarak ritüksimab tedavisi ile vakalarımızın birinde tam, diğerinde kısmi cevap alınmıştır. Buna rağmen ritüksimab asıl olarak hematolojik malignansilerde kullanılmakta olan bir ilaçtır⁵. Bu nedenle, benign karakterde bir hastalıkta ve diğer tedavi seçenekleri olabilecek iken; uzun dönemde etkileri tam olarak bilinmeyen bir ilacın verilmesinin ne kadar uygun olacağı iyi düşünülmelidir. Erişkin dirençli ITP'li bazı hastalarda, nispeten hafif yan etkilerin olması; tedavinin daha erken aşamasında kullanılmasının

mümkün olduğu belirtilmektedir¹. Çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalarda da, standart tedaviye dirençli kronik ITP'li çocuklarda değerli bir tedavi seçeneği olabilir denilmektedir². Bunun için diğer tedavi seçeneklerine cevap vermemiş, verilme endikasyonu hassasiyetle düşünülmüş, sınırlı sayıdaki çocuk yaş grubu hastaların sonuçlarının beklenip; bunlara göre yorum yapılması gerekmektedir. Bu grup hastalarda rituksimabın etkinliği ve uzun dönem yan etkilerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Rituksimab tedavide ilk seçenek olarak düşünülmese de, standart tedaviye cevap vermeyen kronik ITP tedavisinde ümit veren bir ilaçtır.

KAYNAKLAR

1. Koulova L, Alexandrescu D, Dutcher JP, O'Boyle KP, Eapen S, Wiernik PH. Rituximab for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): report of three cases. *Am J Hematol* 2005; 78: 49-54.
2. Pusiol A, Cesaro S, Nocerino A, Picco G, Zanenco L, Bisogno G. Successful treatment with the monoclonal antibody rituximab in two children with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 305-307.
3. 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.
4. Binstadt BA, Caldas AM, Turvey SE, et al. Rituximab therapy for multisystem autoimmune diseases in pediatric patients. *J Pediatr* 2003; 143: 598-604.
5. Thude H, Gruhn B, Werner U, et al. Treatment of a patient with chronic immune thrombocytopenic purpura with rituximab and monitoring by flow cytometric analysis. *Acta Haematol* 2004; 111: 221-224.
6. Delgado J, Bustos JG, Jimanes-Yuste V, Hernandez-Navarro F. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2002; 87: 215-216.
7. 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.
8. Wilson DB. Acquired platelet defects. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood* (6th ed) Vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 2003: 1608.
9. Lanzkowsky P. Disorders of platelets. In: Philip Lanzkowsky (ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (3rd ed). Boston: Academic Press, 2000: 233-250.
10. Russo G, Licciardello M, La Spina M. Rituximab in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: does it really work? *Eur J Pediatr* 2004; 163: 569.
11. ten Cate R, Smiers FJ, Bredius RG, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory autoimmune thrombocytopenia in a girl with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 244.
12. Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein MA, Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr* 2005; 146: 217-221.
13. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. *Ann Intern Med* 2004; 140: 112-120.
14. Zaja F, Iacona I, Masolini P, et al. B cell depletion with rituximab as treatment for immune hemolytic anemia and chronic thrombocytopenia. *Haematologica* 2002; 87: 189-195.
15. Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, et al. The B-cell compartment as the selective target for the treatment of immune thrombocytopenias. *Haematologica* 2003; 88: 538-546.
16. Giagounidis A, Anhof 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.
17. 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: 99-103.
18. Ahrens N, Heymann G, Meyer O, Kiesewetter H, Salama A. Results of treatment with rituximab (anti-CD20) in three patients with autoimmune hemolytic anemia and/or immune thrombocytopenia and a concise review of reported cases. *Infus Ther Transfus* 2002; 29: 277-281.
19. Perotta A, Sunnemberg JS, Ratanatharathorn V. Rituxan in the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenia purpura. *Blood* 1999; 94: 49a [abstract].
20. Mow M, Hook CC. Rituximab for the treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2000; 96: 3526a [abstract].