

Otoimmün ve İnflamatuvar Sinir Sistemi Hastalığı Olan Çocuklarda Rituksimab Kullanımının Etkinlik ve Güvenilirliği

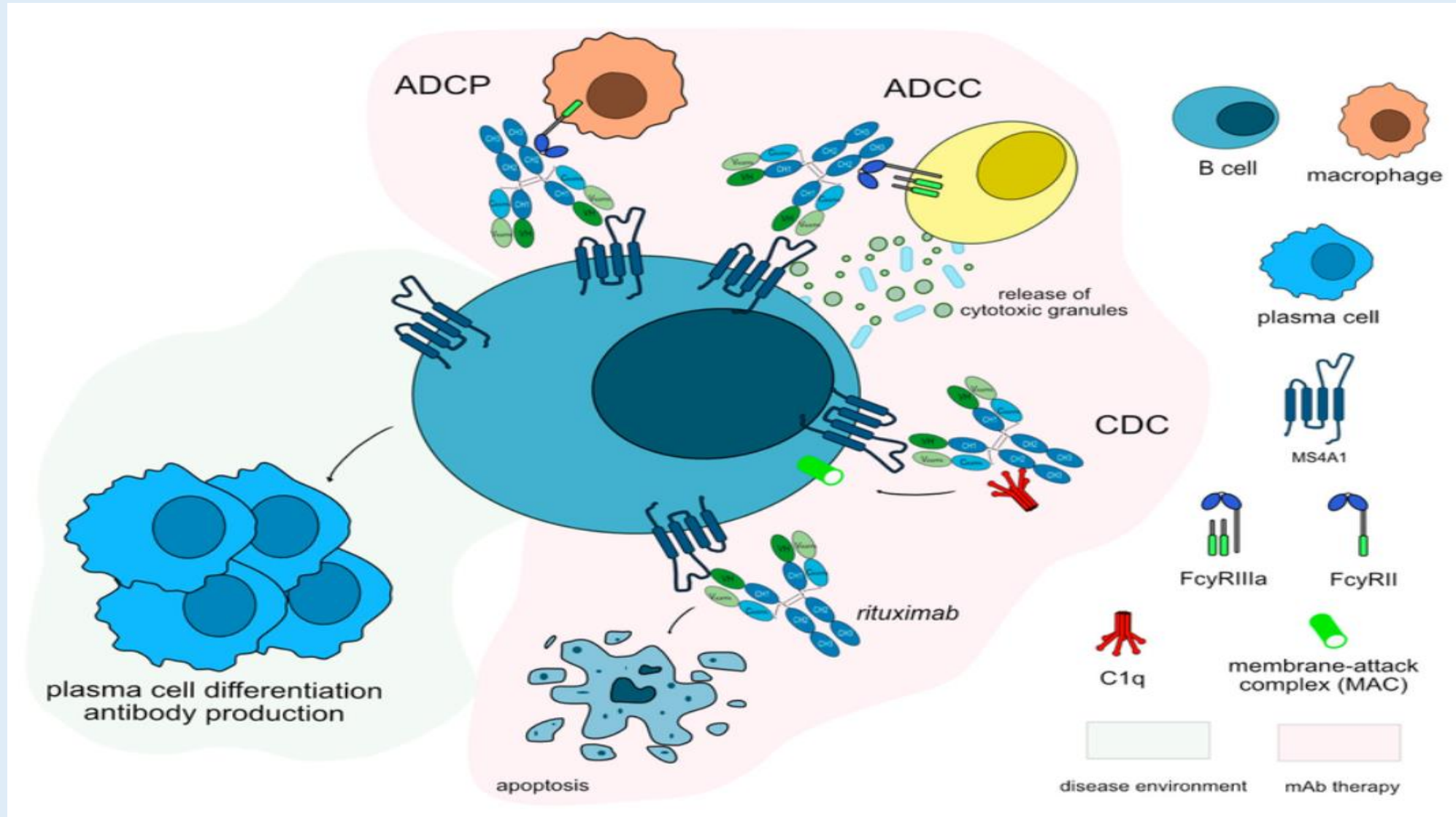
Vugar Abbasaliyev¹, Rıdvan Avcı¹, Fulya Kürekci¹, Ceyda Öney¹, Ceyda Bayraktar
Eltutan¹, Çisem Duman Kayar¹, Mehmet Akif Kılıç¹, Hülya Maraş Genç¹,
Edibe Pembegül Yıldız¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı



GİRİŞ VE AMAÇ

- Rituksimab- IgG1-kappa antikoruudur.
- Spesifik olarak CD20 + B lenfositin yüzeyindeki MS4A1 proteinine bağlanarak CD20 antijeni tüketir.
- CD20 bir kalsiyum kanalı olarak işlev görür ve B hücrelerinin olgunlaşmasında ve aktivasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir.
- CD20 reseptörünün tükenmesiyle bloke olan:
 - kompleman-bağımlı sitotoksisite
 - antikor-bağımlı hücrel sitotoksisite
 - antikor-bağımlı hücrel fagositoz





GİRİŞ VE AMAÇ

- Çeşitli hemato-onkolojik ve romatolojik hastalıklarda endikasyonu bulunan rituksimab, nörolojik hastalıklarda büyük oranda endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.
- Bu çalışma ile otoimmün veya inflamatuvar sinir sistemi hastalığı olan çocuklarda rituksimab kullanımının etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM

- Çocuk nöroloji kliniğimizde Eylül 2021 ile Ocak 2025 tarihleri arasında rituksimab tedavisi alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.
- Hastaların demografik bilgileri, tanısı, rituksimab öncesi ve sonrası aldığı ek tedaviler, izlem süreleri, rituksimab doz sayısı, tedavi öncesi ve sonrası hastalıklara özgün fonksiyonel sınıflama skorları ve yan etkiler değerlendirildi.
 - MS, NMO→EDSS,
 - MG→MGFA,
 - Opsoklonus miyoklonus ataksi (OMAS) →Mitchell-Pike,
 - Otoimmün ensefalit, nodopati→mRs) skorları kaydedildi



BULGULAR

- Rituksimab tedavisi alan ve verilerine ulaşılan 14 hasta çalışmaya dahil edildi.
- ✓ 3 hasta otoimmün ensefalit,
 - ✓ 3 hasta miyastenia gravis,
 - ✓ 2 hasta relapsing-remitting multiple skleroz (RRMS),
 - ✓ 2 hasta nöromiyelitis optika (NMO),
 - ✓ 1 hasta optik nörit,
 - ✓ 1 hasta transvers miyelit,
 - ✓ 1 hasta opsoklonus myoklonus ataksi sendromu (OMAS) ve
 - ✓ 1 hasta nodopati tanısı ile takip edilmekteydi.

No	Tanı	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Rtx öncesi takip süresi	Rtx öncesi aldığı tedaviler	Rtx alma yaşı (ay)	Rtx sonrası izlem süresi (ay)	Doz sayısı	Etki		Etkinin ortaya çıkma süresi	Yan etki	Güncel immunterapi
1	OE	K	45	75	İVMP, İViG	120	2	1	Nöbetlerde >50% azalma	mRs 4 >>4	2 hafta	ÜSYE	yok
2	OE	E	184	1	İVMP, İViG	185	15	2		mRs 5>>1	2 hafta	ateş, bradikardi, nöbet	Yok
3	OE	K	89	7	İVMP, İViG, PE	96	13	2		mRs 3>>1	4 hafta	yok	İVMP, İViG
4	MG	K	20	64	İViG, oral steroid, azatioprin	84	34	1	yok			yok	Azatioprin
5	MG	K	44	31	İViG, oral steroid, azatioprin	75	4	3	MGFA III >> I		11 hafta	yok	Rtx
6	MG	K	173	6	İViG, oral steroid, azatioprin	179	8	1	MGFA IVa >> IIIa		8 hafta	anafilaksi	Azatioprin, eculizumab
7	RRMS	K	58	42	İVMP	100	30	4	EDSS 5.0 >> 1.0-1.5 (atak)		4 hafta	yok	Rtx
8	RRMS	K	151	21	İVMP, PE, İNT1-a	172	6	1	EDSS 6.5 >> 0		8 hafta	yok	İVMP
9	NMOSD	K	170	6	İVMP	176	18	1	EDSS 4 >> 2-3.5		13 hafta	ateş	İVMP
10	NMOSD	E	167	3	İVMP	170	1	1	EDSS 4>> 1-1.5		4 hafta	yok	Yok
11	Optik Nörit	K	189	4	İVMP	193	12	1	OD: 20/100 >> 20/40, renkli görme tam		12 hafta	yok	Yok
12	Transvers miyelit	K	209	1	İVMP, İViG, PE	210	12	1	yok			yok	İVMP
13	OMAS	K	26	5	İVMP, İViG, ACTH	31	19	2	M-Ps 14 >> 1		8 hafta	yok	Yok
14	NODOPATİ	E	149	3	İVMP, İViG	152	14	1	mRs 5 >> 2		3 hafta	yok	İVMP

No	Tanı	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Rtx öncesi takip süresi	Rtx öncesi aldığı tedaviler	Rtx alma yaşı (ay)	Rtx sonrası izlem süresi (ay)	Doz sayısı	Etki	Etkinin ortaya çıkma süresi	Yan etki	Güncel immun terapi
1	OE	K	45	75	İVMP, İViG	120	2	1	Nöbetlerde >50% azalma	mRs 4 >>4	2 hafta	ÜSYE yok
2	OE	E	184	1	İVMP, İViG	185	15	2		mRs 5>>1	2 hafta	ateş, bradikardi, nöbet Yok
3	OE	K	89	7	İVMP, İViG, PE	96	13	2		mRs 3>>1	4 hafta	yok İVMP, İViG

N o	Tanı	Cinsi yet	Tanı yaşı (ay)	Rtx öncesi takip süresi	Rtx öncesi aldığı tedaviler	Rtx alma yaşı (ay)	Rtx sonrası izlem süresi (ay)	Doz sayısı	Etki	Etkin ortaya çıkma süre	Yan etki	Güncel immune terapi
1	MG(a- Achr +)	K	20	64	İViG, oral steroid, azatioprin, timektomi	84	34	1	yok		yok	AZA
2	MG (a- Achr +)	K	44	31	İViG, oral steroid, azatioprin (döküntü)	75	4	3	MGFA III >> I	11 hafta	yok	Rtx
3	MG (a- Achr +)	K	173	6	İViG, oral steroid, azatioprin, timektomi	179	8	1	MGFA IVa >> IIIa	8 hafta	anafil aksi	AZA, ECU

No	Tanı	Cin siye t	Tanı yaşı (ay)	Rtx önce si takip süres i	Rtx öncesi aldığı tedaviler	Rtx alma yaşı (ay)	Rtx sonra sı izlem süresi (ay)	Doz sayısı	Etki	Etkin ortaya çıkma süre	Yan etki	Günce l immu ntera pi
1	RRMS	K	58	42	İVMP, IVIG(lezyon yükü fazla, sık relaps, diğer DMT lere uyumsuz)	100	30	4	EDSS 5.0 >> 1.0 (atak)	4 hafta	yok	Rtx
2	RRMS + üveit	K	151	21	İVMP, PE, İfn beta 1-a	172	6	1	EDSS 6.5 >> 0	8 hafta	yok	Rtx, inf-beta 1 a

No	Tanı	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Rtx öncesi takip süresi	Rtx öncesi aldığı tedaviler	Rtx alma yaşı (ay)	Rtx sonrası izlem süresi (ay)	Doz sayısı	Etki	Etkin ortaya çıkma süresi	Yan etki	Güncel immunoterapi
1	NMOSD	K	170	6	İVMP	176	18	3	EDSS 4>> 2	13 hafta-	ateş	Rtx
2	NMOSD	E	167	3	İVMP	170	1	1	EDSS 4 >> 1	4 hafta	yok	yok

Tanı	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Rtx öncesi takip süresi	Rtx öncesi aldığı tedaviler	Rtx alma yaşı (ay)	Rtx sonrası izlem süresi (ay)	Doz sayısı	Etki	Etkinin ortaya çıkma süresi	Yan etki	Güncel immü nterap i
Optik Nörit	K	189	4	İVMP, İViG	193	12	1	OD: 20/100 >> 20/40,renkli görme tam	12 hafta	yok	yok
Transvers miyelit	K	209	1	İVMP, İViG, PE	210	12	1	yok		yok	Erişkin e devr oldu
OMAS	K	26	5	İVMP, İViG, ACTH	31	19	2	M-Ps 14 >> 1	8 hafta	yok	yok
NODOPATİ	E	149	3	İVMP, İViG	152	14	1	mRs 5 >> 2	3 hafta	yok	siklofos famid

BULGULAR

- Rituksimab alma yaşı: 31-210 ay
- Öncesi alınan tedaviler:
İVİG, pulse dozda İV prednizolon, oral metilprednizolon, plazmaferez, interferon, azatioprin ve adrenokortikotrop hormon (bir veya birkaçı)
- 1 hasta hariç diğerlerinde aşı durumu kontrol edildikten 4 hafta sonra verildi ve Rtx tedavisi boyunca canlı aşılardan kaçınıldı
- Tüm hastalara premedikasyon ve aynı rejim uygulandı (yükleme dozu 4 hafta boyunca haftalık 375 mg/m² (RRMS de 325 mg/m²), sonraki doz 6 ayda bir)

BULGULAR

- İnfüzyon esnasında dört hastada yan etki gelişti:
 - ✓ bir hastada ateş
 - ✓ bir hasta da ateş, bradikardi ve nöbet
 - ✓ bir hastada ÜSYE benzeri semptomlar
 - ✓ bir hastada ise anafilaksi görüldü

- Tedavi sonrası takip süresi:
 - OE 2-15 ay, MG 8-34 ay, RRMS 6-30 ay, NMOSD 1-18 ay,
 - ON 12 ay, TM 12 ay, OMAS 19ay, NODOPATİ 14ay



BULGULAR

- Etkinin ortaya çıkma süresi (ort): 6.5 hafta (2-13 hafta)
- Etkili: 12 hastada çeşitli düzeyde etki
- Etkisiz: 2 hastada (TM, MG)

TARTIŞMA

- Rituksimab pediatrik nörolojida otoimmün ensefalit ve santral sinir sistemi demiyelizan hastalıkları başta olmak üzere birçok hastalıkta endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.
- Nitekim 2017'de ABD'de yapılan retrospektif bir çalışmaya göre endikasyon dışı kullanımı %55,6'ya çıkmıştır.
- Çalışmamızda tüm hastalara endikasyon dışı kapsamında uygulandı.
- Ve tüm vakalarda rituksimab tedavisi birinci basamak immünoterapinin ardından verildi.

TARTIŞMA

- Dale ve ark. 144 hastadan oluşan çok merkezli çalışmada hastaların (%87) fayda gördüğü tespit edilmiş ve özellikle erken tedavinin daha iyi bir prognozla ilişkili olduğu vurgulanmıştır.
- Thaler ve ark. otoimmün ensefalitlerde yaptığı çok merkezli çalışmada rituksimab tedavisinin etkili ve güvenli bir tedavi olduğunu bildirmişler
 - ✓ Anti-NMDAR (+) hastalarda rituximab tedavisi alan hastaların daha büyük oranda fonksiyonel bağımsızlığa ulaştığını (mRS skoru ≤ 2) (%94'e karşı %88) bildirmişlerdir.
- Bizim çalışmamızda da hem klinik gözlem hem de hastalıklara özgün skorlamalara göre hastaların %85.7 nin fayda gördüğünü tespit ettik.

- Dale, R. C., Brilot, F., Duffy, L. V., Twilt, M., Waldman, A. T., Narula, S., ... & Lim, M. (2014). Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*, 83(2), 142-150.
- Thaler, F. S., Zimmermann, L., Kammermeier, S., Strippel, C., Ringelstein, M., Kraft, A., ... & German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE). (2021). Rituximab treatment and long-term outcome of patients with autoimmune encephalitis: real-world evidence from the GENERATE registry. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 8(6), e1088.

TARTIŞMA

- 468 hastadan oluşan, çocuk yaş grubunu kapsayan bir çalışmada;
 - ✓ Anaflaksi %3.6
 - ✓ Ciddi enfeksiyon %17
 - ✓ Diğer (solunum, GİS vb) %15
 - ✓ Lökoensefalopati.... görülmedi.
- Hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon %5-10
- Kavcic ve ark. ciddi enfeksiyonun transplantasyon ve malignite hastalarında daha yaygın olduğunu, otoimmün kategorideki hastaların en düşük enfeksiyon oranlarına sahip olduğunu bildirmişlerdir.

- McAtee, C. L., Lubega, J., Underbrink, K., Curry, K., Msaouel, P., Barrow, M., ... & Bernhardt, M. B. (2021). Association of rituximab use with adverse events in children, adolescents, and young adults. *JAMA Netw Open* 4 (2): e2036321.
- Kavcic, M., Fisher, B. T., Seif, A. E., Li, Y., Huang, Y. S., Walker, D., & Aplenc, R. (2013). Leveraging administrative data to monitor rituximab use in 2875 patients at 42 freestanding children's hospitals across the United States. *The Journal of pediatrics*, 162(6), 1252-1258.



SONUÇ

- Çalışmamızda rituksimab, sinir sisteminin otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarında güvenilir ve yüksek oranda etkili bir tedavi seçeneği olarak saptandı.
- Daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



Teşekkürler...