

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- plasty with PMMA: operative technique and early results. *Eur Spine J* 2000;9:445-50.
8. Tsou IY, Goh PY, Peh LA et al. Percutaneous vertebroplasty in the management of osteoporotic vertebral compression fractures: initial experience. *Ann Acad Med Singapore* 2002;31:15-20.
  9. Amar AP, Larsen DW, Esnaashari N et al. Percutaneous transpedicular polymethylmethacrylate vertebroplasty for the treatment of spinal compression fractures. *Neurosurgery* 2001;49:1105-14.
  10. Ryu KS, Park CK, Kim MC et al. Dose-dependent epidural leakage of polymethylmethacrylate after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporotic vertebral compression fractures. *J Neurosurg* 2002;96:56-61.
  11. Maynard AS, Jensen ME, Schweickert PA et al. Value of bone scan imaging in predicting pain relief from percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral fractures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1807-12.
  12. Kaufmann TJ, Jensen ME, Schweickert PA et al. Age of fracture and clinical outcomes of percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1860-3.
  13. Kim AK, Jensen ME, Dion JE et al. Unilateral transpedicular percutaneous vertebroplasty: initial experience. *Radiology* 2002;222:737-41.
  14. Peh WC, Gilula LA, Peck DD. Percutaneous vertebroplasty for severe osteoporotic vertebral body compression fractures. *Radiology* 2002;223:121-6.
  15. Barr JD, Barr MS, Lemley TJ et al. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine* 2000;25:923-8.
  16. Grados F, Depriester C, Cayrolle G et al. Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1410-4.
  17. Martin JB, Jean B, Sugiu K et al. Vertebroplasty: clinical experience and follow-up results. *Bone* 1999;25:11S-15S.
  18. Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM et al. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1897-904.
  19. Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt MK et al. Initial outcome and efficacy of "kyphoplasty" in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine* 2001;26:1631-7.
  20. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Duncan TD et al. Percutaneous balloon kyphoplasty for the correction of spinal deformity in painful vertebral body compression fractures. *Clin Imaging* 2002;26:1-5.
  21. Wenger M, Markwalder TM. Surgically controlled, transpedicular methyl methacrylate vertebroplasty with fluoroscopic guidance. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:625-31.
  22. Heini PF, Dain AC. The use of a side-opening injection cannula in vertebroplasty: a technical note. *Spine* 2002;27:105-9.
  23. McGraw JK, Heatwole EV, Strnad BT et al. Predictive value of intraosseous venography before percutaneous vertebroplasty. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:149-53.
  24. Ratliff J, Nguyen T, Heiss J. Root and spinal cord compression from methylmethacrylate vertebroplasty. *Spine* 2001;26:300-2.
  25. Padovani B, Kasriel O, Brunner P et al. Pulmonary embolism caused by acrylic cement: a rare complication of percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;3:375-7.
  26. Scroop R, Eskridge J, Britz GW. Paradoxical cerebral arterial embolization of cement during intraoperative vertebroplasty: case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:868-70.

## Rituximab

### Et monoklonalt CD20-antistof – hæmatologiske indikationsområder og mulige behandlingsperspektiver inden for immuninflammatoriske sygdomme

Overlæge Per Boye Hansen & overlæge Hans Carl Hasselbalch

Hillerød Sygehus, Medicinsk Afdeling F, og  
Amtssygehuset Roskilde, Medicinsk Afdeling,  
Hæmatologisk-onkologisk Afsnit

#### Resumé

Rituximab er et monoklonalt antistof rettet mod CD20-antigenet, som findes på overfladen af modne B-lymfocytter og på over 90% af de maligne B-celler. Den vigtigste indikation for anvendelse af rituximab har hidtil været lavmaligne non-Hodgkin-lymfomer. Ved disse sygdomme ses en responsrate på 50-70% ved enkeltstofsbehandling med fire rituximab-infusioner givet over tre uger. Ved højmalignt, storcellet B-celle-lymfom hos ældre er der opnået en signifikant længere overlevelse, hvis standardkemoterapi kombineres med rituximab. Der er endvidere registreret god effekt af rituximab ved hårcelleleukæmi og mb. Waldenström, hvor sygdommene har været refraktære for kemoterapi. Ved benigne autoimmune hæmatologiske sygdomme er rituximab et nyt, lovende behandlingsprincip, hvor den traditionelle behandling svigter. Fremtidige undersøgelser må afgrænse de kliniske indikationer for

anvendelse af rituximab, hvor den »kemoterapibesparende« effekt formentlig på længere sigt vil reducere udviklingen af sekundære maligne sygdomme.

Rituximab er et kimert, murint/humant monoklonalt antistof, som specifikt bindes til CD20-antigenet på overfladen af B-lymfocytterne [1]. Antistoffet er et IgG1 kappa-immunglobulin, der indeholder murine sekvenser med variable regioner af lette og tunge kæder og humane sekvenser med konstante regioner. CD20-antigenet er udtrykt på næsten alle modne B-lymfocytter og findes på over 90% af de maligne B-celle-lymfomer, men ikke på hæmatopoietiske stamceller eller andre cellelinjer. Mulige virkningsmekanismer af rituximab er antistofafhængig cellulær toksicitet, hæmmet celleproliferation og induktion af apoptose. Den vigtigste indikation for anvendelse af rituximab har hidtil været lavmaligne non-Hodgkin-lymfomer [1-4], men i løbet af de seneste år er der publiceret lovende resultater ved andre maligne [5-11] og benigne hæmatologiske sygdomme [12-16] samt ved visse immun-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

inflammatoriske sygdomme [17-19]. I det følgende gives der på baggrund af en litteraturgennemgang en oversigt over de hidtidige resultater ved klinisk brug af rituximab.

### Lavmaligne non-Hodgkin-lymfomer

Rituximab har vist sig at være effektivt ved behandling af en række lavmaligne non-Hodgkin-lymfomer (NHL), både som primærbehandling, ved relapsbehandling og i kombination med kemoterapi [1-4]. Ved primærbehandling er der opnået responsrater på 54% og 73% efter fire serier rituximab i en dosis på 375 mg/m<sup>2</sup> givet med en uges interval over tre uger [3, 4]. Vurderingerne blev foretaget 4-6 uger efter afsluttet behandling, og hos flere patienter blev der registreret yderligere svind af lymfeknuderne over de næste måneder, ligesom behandling med yderligere fire serier rituximab efter seks måneder øgede responsraten fra 54% til 64% [3].

Det molekulære respons før og efter behandling med rituximab er blevet undersøgt ved polymerasekædereaktion (PCR)-teknik, som har vist en signifikant korrelation mellem normalisering af tidligere påvist genarrangement og klinisk godt respons [4]. Også ved relapsbehandling, hvor rituximab er anvendt som monoterapi, er der set gode resultater. I en multicenterundersøgelse omfattende 166 patienter responderede 48% på behandling med fire serier rituximab [2]. Patienterne havde i gennemsnit fået tre tidligere behandlinger bestående af kemoterapi og/ eller strålebehandling og/eller stamcelletransplantation. Der er fundet signifikant højere responsrate hos patienter, som tidligere har fået intensiv kemoterapi og efterfølgende perifer stamcelle-/knoglemarvstransplantation, end hos ikketransplanterede patienter. Farmakokinetiske undersøgelser har vist, at patienter med hurtig elimination af rituximab har dårligst effekt af behandlingen.

Ved at kombinere rituximab med kombinationskemoterapi (cyclophosphamid, hydroxydauno-rubicin, vincristin og prednisolon (CHOP)) er der registreret en responsrate på 95%, hvor 55% af patienterne opnåede komplet remission. I undersøgelsen indgik der patienter med nydiagnosticeret sygdom og patienter med relaps/refraktær sygdom. Kombinationsbehandlingen blev givet seks gange og var ikke ledsaget af øget toksicitet.

### Højmaligne non-Hodgkin-lymfomer

Hos patienter med primært dissemineret højmalignt NHL består behandlingen i kemoterapi, eventuelt suppleret med strålebehandling. Trods behandlingsforsøg med talrige forskellige kombinationer af intensiv kemoterapi har intet hidtil vist sig at være bedre end CHOP som har været guldstandard i over 25 år.

Ved denne behandling opnår 60-80% komplet remission, og der er en langtidsoverlevelse (3-5 år) på 30-50%. For nylig er der imidlertid blevet beskrevet bedre resultater ved at kombinere CHOP med rituximab frem for at benytte CHOP alene [5, 6]. I en randomiseret multicenterundersøgelse, der omfat-

tede 400 patienter over 60 år med nydiagnosticeret NHL, opnåede signifikant flere patienter komplet remission (76% vs. 63%), og efter to år fandtes signifikant bedre overlevelse (70% vs. 57%) hos patienter behandlet med CHOP plus rituximab end med CHOP alene [6]. Kombinationen var sikker og effektiv uden øget toksicitet.

Ved NHL og kronisk lymfatisk leukæmi anvendes rituximab i kombination med kemoterapi til oprensning af knoglemarven (in vivo *purging*), før stamcellehøst mhp. senere autolog stamcelletransplantation [20, 21]. Behandlingen har vist sig at være sikker, og antallet af maligne celler i leukafereproduktet reduceres signifikant.

### Kronisk lymfatisk leukæmi, mb. Waldenström og hårcelleleukæmi

Fra starten har man været tilbageholdende med anvendelse af rituximab ved leukæmiserede sygdomme med højt cirkulerende lymfocytal (>50×10<sup>9</sup>/l) af frygt for, at et hurtigt og stort cellehenfald kunne udløse livstruende bivirkninger pga. tumorlysesyndrom og/eller voldsom cytokinfrigørelse.

Ved kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er der påvist effekt af monoterapi med rituximab [7, 8]. I to undersøgelser blev der anvendt højere doser rituximab (3-6 gange), end der anvendes ved NHL, og der var responsrater på op til 45% [7]. Bedst effekt sås hos patienter, som ikke tidligere var blevet behandlet med kemoterapi. Hos tidligere behandlede CLL-patienter, hvor der er anvendt standarddosis af rituximab, er der opnået partiel remission hos 25-35% med median remissionsvarighed på 12-20 uger [8].

I en multicenterundersøgelse, hvor rituximab blev kombineret med kemoterapi (fludarabin), responderede 87% af patienterne på behandlingen (33% opnåede komplet remission, og 55% opnåede partiel remission) [9]. I dette arbejde var der ingen forskel på behandlingseffekten mellem tidligere behandlede og ubehandlede CLL-patienter. Hos mange patienter blev der registreret lette infusionsrelaterede bivirkninger under den første behandling. De mere alvorlige bivirkninger bestod i hypotension, dyspnø og hypoksi og nødvendiggjorde behandlingsstop og i nogle tilfælde understøttende terapi. Bivirkningerne var korreleret til stigning i de inflammatoriske cytokiner TNF-alfa og IL-6 [7].

Ved Mb. Waldenström har behandling med rituximab medført fald i IgM-koncentrationen, stigende hæmoglobin og stigende pladetal. Samtidig er lymfeknudevulst og splenomegali blevet reduceret og antallet af maligne celler i knoglemarven er aftaget [10]. Hos enkelte patienter er der registreret bedring af polyneuropati under behandlingen.

Kun få patienter med hårcelleleukæmi er forsøgt behandlet med rituximab, men effekten har været overbevisende, selv om sygdommen tidligere var blevet behandlet og var refraktær for cladribin, pentostatin og interferon-alfa. Hovedparten af patienterne opnåede komplet remission efter 4-6 behandlinger med rituximab [11].

## VIDENS KAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Autoimmune hæmatologiske lidelser og immuninflammatoriske sygdomme**

I de senere år har man i adskillige studier vist, at rituximab kan være nyttig i behandlingen af visse autoimmune sygdomme, herunder idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) [12, 13], autoimmune hæmolytiske anæmier [14-16], autoimmun neutropeni, *pure red cell*-aplasia, trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), kryoglobulinæmi og ved hæmoragisk diatese som følge af autoantistoffer over for faktor VIII. Ved Wegeners granulomatose [17], membranøs glomerulonefrit [18], systemisk lupus og reumatoid artrit er der også rapporteret om klinisk og biokemisk respons på rituximab.

Mekanismen/mekanismerne bag det gunstige respons på rituximab ved autoimmune cytopenier er uafklaret. Der ses perifer B-celle-depletering efter blot en enkelt antistofinfusion. På baggrund heraf er det blevet foreslået, at opsoniserede CD20+ B-celler hæmmer og mætter makrofag Fc-receptorfunktionen og derigennem *clearance* af IgG-coatede erythrocytter/trombocytter i det retikuloendoteliale system. Suppression af autoreaktive kloner kan være andre mulige mekanismer.

Patienter med steroid-refraktær ITP er ofte et terapeutisk problem, hvor mange forskellige behandlingsformer forsøges med varierende succes. I en undersøgelse med 25 voksne patienter med kronisk ITP, hvor sygdommen havde været resistent over for 2-5 forskellige behandlingsregimener, responderede 13 af patienterne (52%) på behandling med fire serier rituximab [13]. Hos disse patienter kunne der registreres stigende trombocytaltal allerede en uge efter den første dosis rituximab. Rituximab er i dag en veletableret behandling ved refraktær ITP [12, 13].

Autoimmun hæmolytisk anæmi (AIHA) kan være betinget af varme- eller kuldeantistoffer og kan være idiopatisk eller sekundært til bl.a. lymfoproliferative sygdomme. Behandling med rituximab er ofte effektiv i ellers refraktære tilfælde, men er hidtil kun blevet beskrevet i mindre opgørelser og kasuistisk [14-16].

*Pure red cell*-aplasti (PRCA) er en sjælden autoimmun sygdom med manglende erythropoiesi i en ellers normal knoglemarv. Undertiden påvises der tilgrundliggende malign lidelse eller nylig overstået virusinfektion, f.eks. med human parvovirus B19. Rituximab-behandling er beskrevet at være effektiv hos patienter med PRCA, som har været refraktær over for behandling med prednisolon, gammaglobulin og ciclosporin.

**Bivirkninger**

Bivirkningerne er i reglen mest udtalte under den første infusion med rituximab. Der er ofte tale om lette bivirkninger som kulderystelser, feber, hovedpine, muskelsmerter, kvalme og træthed. Disse kan i reglen behandles/forebygges med paracetamol og et antihistamin givet 30-60 minutter før hver infusion. Alvorligere bivirkninger, f.eks. hypoksi, hypotension, dyspnø og tumorlysesyndrom, er set specielt hos patienter

med et højt antal cirkulerende lymfocytter [7], hvorfor konventionel cytoreduktiv behandling af højt leukocytaltal anbefales før start på rituximab. Behandling med rituximab medfører et hurtigt fald i antallet af normale B-lymfocytter i blodbanen, og normalisering indtræder først 9-12 måneder efter afsluttet behandling [22]. Foreløbige undersøgelser tyder dog ikke på en øget infektionstendens, og der er ikke registreret faldende immunglobulinkoncentrationer.

**Diskussion**

Med fremstilling af monoklonale antistoffer åbnes der mulighed for langt mere målrettet behandling af maligne hæmatologiske sygdomme end behandling med kemoterapi, som i en årrække har været hovedmidlet. Antistofferne angriber selektivt celler med linjespecifikke overfladeantigener, hvorved toksiciteten begrænses betydeligt. Rituximab, som er rettet mod et lymfocyt-specifikt antigen, har vist sig at være særdeles effektivt mod maligne B-celle-sygdomme og en række autoimmune benigne sygdomme. Ved lavmaligne NHL er der i flere arbejder anvendt monoterapi med fire serier rituximab i standarddosis på 375 mg/m<sup>2</sup> som primærbehandling og ved relaps [2-4]. Behandlingen er foregået ambulant og er afsluttet på tre uger, og resultaterne har været fuldt på højde med den traditionelle kemoterapi, som ofte strækker sig over 6-8 måneder. Responsvarigheden er endnu ikke fastlagt, og i fremtidige kontrollerede undersøgelser må man afklare, om der opnås bedst sygdomsfri overlevelse ved at give flere serier rituximab eller ved at give antistoffet sammen med kemoterapi. Sidstnævnte behandlingsmodel, hvor CHOP-behandling kombineres med rituximab, synes at være et nyt lovende behandlingsprincip ved højmalig NHL, hvor der for første gang siden indførelsen af CHOP-regimenet er registreret behandlingsfremskridt. Som yderligere optimering af antistofbehandling afventes resultater i lymfombehandlingen, hvor radioaktive isotoper koblet til rituximab forstærker den celledræbende virkning mod de CD20-positive cancerceller [23].

Ved andre lymfoproliferative sygdomme har man i mindre studier forsøgt behandling med rituximab med varierende resultater. Ved CLL er der næppe fordele ved behandling med antistoffet alene frem for den etablerede kemoterapi, men rituximab vil måske bedre effekten af kombinationsbehandling (fludarabin + cyclophosphamid). Den dårligere effekt af rituximab som monoterapi ved CLL kan skyldes, at koncentrationen af CD20-antigenet på celleoverfladen er mindre end ved andre lymfomsygdomme [7]. I enkelte tilfælde er der registreret alvorlige bivirkninger, og dødeligt forløbende tumorlysesyndrom er beskrevet under rituximabbehandling af CLL med højt celletal. Ved hårcelleukæmi findes der en høj koncentration af CD20-antigenet på overfladen af leukæmicellerne. I overensstemmelse hermed er der rapporteret om gode resultater med rituximabbehandling, hvor sygdommen har været refraktær for konventionel behandling [11].

Ved benigne autoimmune sygdomme synes rituximab at

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

være en ny terapeutisk landvinding. Der er beskrevet lovende resultater ved refraktær ITP og AIHA [12-16]. Hvis den gunstige effekt genfindes i fremtidige studier, er det indiceret at forsøge med rituximab tidligere i det terapeutiske hierarki ved disse ofte kroniske og recidiverende sygdomme, hvor langvarig steroidbehandling medfører generende og alvorlige bivirkninger. Senest er rituximab også beskrevet at have effekt ved recidiverende TTP og kryoglobulinæmi samt ved visse immuninflammatoriske sygdomme, herunder Wegeners granulomatose [17], glomerulonefrit [18], reumatoid artrit og systemisk lupus erythematosus. De næste år vil afdække om indikationsområdet også kommer til at omfatte visse patientgrupper inden for andre sygdomme med formodet immuninflammatorisk patogenese som f.eks. Graves' sygdom. Det synes også oplagt at forsøge med CD20-antistofbehandling ved visse sygdomme i centralnervesystemet, f.eks. dissemineret sklerose, akut polyradikulit og myastenia gravis, hvor B-lymfocytterne også kan have eller har afgørende patogenetisk betydning.

Sammenfattende forventes de kliniske indikationer for anvendelse af rituximab inden for de næste år at blive afgrænset gennem randomiserede, prospektive kliniske undersøgelser. Ved maligne hæmatologiske sygdomme, hvor effekten af rituximab umiddelbart kan synes at være begrænset, vil der måske på længere sigt være gevinst af denne behandling. Antistoffet vil ikke medføre den samme knoglemarvstoksicitet som gentagne serier kemoterapi. Dette vil betyde, at der også vil være behandlingstilbud til yngre svækkede (f.eks. aids-patienter med NHL) og ældre patienter, som dårligt tåler kemoterapi, idet rituximab formentlig vil kunne forlænge perioderne mellem kemoterapi. Indskydelse af rituximab vil også medføre mindre udtrætning af knoglemarven, hvilket kan være af afgørende betydning for senere stamcellehøst. Endelig vil en reduktion af kemoterapidosis mindske risikoen for senere udvikling af sekundære maligne sygdomme.

Selv om der ikke foreligger cost-benefit-analyser af rituximab vs. konventionel behandling, må det formodes, at bl.a. den steroidbesparende effekt af effektiv rituximabbehandling ved de beskrevne sygdomme vil reducere den steroidrelaterede morbiditet og tilsvarende behovet for hospitalsindlæggelser.

Korrespondance: Per Boye Hansen, Medicinsk Afdeling F, Hillerød Sygehus, DK-3400 Hillerød. E-mail: peboha@fa.dk

Antaget: 10. september 2003  
Interessekonflikt: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens 23 numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

## Litteratur

- Treon SP, Anderson KC. The use of rituximab in the treatment of malignant and nonmalignant plasma cell disorders. *Sem Oncol* 2000;27:79-85.
- McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK et al. 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;16:2825-33.
- Hainsworth JD, Burris III HA, Morrissey LH et al. Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2000;95:3052-6.
- Colombat P, Salles G, Brousse N et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97:101-6.
- Vose JM, Link BK, Grossbard ML et al. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:389-97.
- Coiffier B, Lepage E, Brière J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
- Byrd JC, Murphy T, Howard RS et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2001;19:2153-64.
- Itälä M, Geisler C, Kimby E et al. Standard-dose anti-CD20 antibody rituximab has efficacy in chronic lymphocytic leukaemia: results from a Nordic multicentre study. *Eur J Haematol* 2002;69:129-34.
- Schulz H, Klein SK, Rehwald U et al. Phase 2 study of a combined immunotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100:3115-20.
- Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol* 2002;20:2327-33.
- Hagberg H, Lundholm L. Rituximab, a chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of hairy cell leukaemia. *Br J Haematol* 2001;115:609-11.
- Bussell JB. Overview of idiopathic thrombocytopenic purpura: new approach to refractory patients. *Sem Oncol* 2000;27:91-8.
- Stasi R, Pagano A, Stipa E et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:952-7.
- Lee EJ, Kueck B. Rituxan in the treatment of cold agglutinin disease. *Blood* 1998;92:3490-1.
- Ahrens N, Kingreen D, Seltsam A et al. Treatment of refractory autoimmune haemolytic anaemia with anti-CD20 (rituximab). *Br J Haematol* 2001;114:244-5.
- Berentsen S, Tjonnfjord GE, Brudevold R et al. Favorable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2001;115:79-83.
- Specks U, Frevenza FC, McDonald TJ et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44:2836-40.
- Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360:923-4.
- Arzoo K, Sadeghi S, Liebman HA. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann Rheum Dis* 2002;61:922-4.
- Flohr T, Hess G, Kolbe K et al. Rituximab in vivo purging is safe and effective in combination with CD34-positive selected autologous stem cell transplantation for salvage therapy in B-NHL. *Bone Marrow Transpl* 2002;29:769-75.
- Berkahn L, Simpson D, Raptis A et al. In vivo purging with rituximab prior to collection of stem cells for autologous transplantation in chronic lymphocytic leukemia. *J Hematother Stem Cell Res* 2002;11:315-20.
- Van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH et al. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 2002;100:2257-9.
- Dillman RO. Radiolabeled anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3545-57.