



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA RİTUKSİMAB KULLANIMININ UZUN DÖNEMDE KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Buğse GÜLEÇ ZENGİN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL**

**ANKARA
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA RİTUKSİMAB
KULLANIMININ UZUN DÖNEMDE KAN PARAMETRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Buğse GÜLEÇ ZENGİN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL**

**ANKARA
2022**

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Hematolojik Hastalılarda Rituksimab Kullanımının Uzun Dönemde Kan Parametreleri Üzerine Etkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler **Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu** tarafından, **10.11.2020** tarihinde, **i9-595-20** numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Buğse GÜLEÇ ZENGİN

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA RİTUKSİMAB KULLANIMININ UZUN DÖNEMDE KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**6**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**5**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

Yazar Buğse Güleç Zengin

Gönderim Tarihi: 11-Oca-2022 08:18PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1740176494

Dosya adı: buse_tez.docx (1.58M)

Kelime sayısı: 24249

Karakter sayısı: 156644

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Buğse GÜLEÇ ZENGİN	Sınav tarihi: 31/01/2022
Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Hematolojik Hastalıklarda Rituksimab Kullanımının Uzun Dönemde Kan Parametreleri Üzerine Etkisi	
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1	☒ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL
Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Selami Koçak TOPRAK
Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Sinem CİVRİZ BOZDAĞ
Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana her konuda yol gösteren, başarıları ile ışık tutan, yoğun çalışma programı arasında bana her zaman vakit ayıran, bana olan güveni ve her daim hoşgörüsü ile birlikte çalışma şansı bulmaktan çok büyük bir onur ve mutluluk duyduğum çok değerli hocam Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL'e,

Hayatımın ve eğitimimin temeli olan, tüm başarılarımın kaynağı, her zaman ve her koşulda sonsuz sevgi ve destekleri ile her daim yanımda olan, tez çalışmamda benimle birlikte çok emeği geçen ve bu süreçte bana hep yol gösteren, her konuda bana en doğru şekilde örnek olan canım aileme; anneme, babama ve kardeşime,

Asistanlığım boyunca bu yoğun ve stresli çalışma temposunda sonsuz sevgisi, desteği, sabrı ve hoşgörüsü ile her zaman yanımda olan, varlığı ile her şeyi güzelleştiren, tez çalışmamda tüm özverisi ile bana çok yardımcı olan ve çok büyük emeği olan sevgili eşim Burak Alper ZENGİN'e,

Asistanlığım sırasında tanıma şansı bulduğum ve sonradan edindiğim öz ablam gibi gördüğüm, varlığıyla bana güç veren, en mutlu günlerimden en zor zamanlarıma her daim yanımda olan, hayatıma girdiği için çok mutlu olduğum canım ablam Adile Begüm BAHÇECİOĞLU MUTLU'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle mesleki ve bilimsel anlamda gelişmeme katkı sağlayan tüm saygıdeğer öğretim üyelerine, uzmanlarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Ve çalışmaktan her zaman çok büyük bir keyif duyduğum, tez çalışmamda destek olduğu için kendimi çok şanslı hissettiğim, iyi niyeti, hoşgörüsü, sabrı ve büyük desteği için Uz. Dr. Serdar SEZER'e,

En içten ve sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul Onay Sayfası	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	4
3. GİRİŞ VE AMAÇ	7
4. GENEL BİLGİLER	9
4.1. Rituksimab Klinik Etkileri	10
4.2. Rituksimab Yan Etkileri	11
4.2.1. Geç Başlangıçlı Nötropeni	13
4.2.2. Enfeksiyon	14
4.2.3. Hipogamaglobulinemi ve Enfeksiyon	15
4.2.4. Sekonder Malignite	16
4.2.5. B Hücre Deplesyonu, Disfonksiyonu ve Yenilenmesi	17
4.2.6. T Hücre İnaktivasyonu	18
5. GEREÇ ve YÖNTEM	20
5.1. Araştırma Protokolü	20
5.2. Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi	20
5.3. Hasta Verilerinin Toplanması	20
5.4. İstatistiksel Analiz	21
6. BULGULAR	23
6.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Genel Özellikleri	27
6.2. Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi	30
6.2.1. Lökopeni ve Lökopeni ile İlişkili Faktörler	30
6.2.2. Lenfopeni ve Lenfopeni ile İlişkili Faktörler	34
6.2.3. Nötropeni ve Nötropeni ile İlişkili Faktörler	42

6.2.4. Trombositopeni ve Trombositopeni ile İlişkili Faktörler	44
6.2.5. Anemi ve Anemi ile İlişkili Faktörler	49
6.3. Nüks ve Genel Sağkalım	53
6.4. Hipogamaglobulinemi	55
6.5. HBV Reaktivasyonu	59
6.6. Enfeksiyonlar	59
6.7. Diğer Yan Etkiler	67
6.8. Benign Hastalıklar	68
7. TARTIŞMA	70
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	77
9. KAYNAKLAR	79



SİMGELER VE KISALTMALAR

AİV	: ANCA İlişkili Vaskülit
BL	: Burkitt Lenfoma
B-ALL	: B Hücreli Akut Lenfoblastik Lenfoma
CMV	: Sitomegalovirüs
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi
FL	: Foliküler Lenfoma
Hb	: Hemoglobin
HBV	: Hepatit B Virüs
HCV	: Hepatit C Virüs
HL	: Hodgkin Lenfoma
IgA	: İmmunglobulin A
IgG	: İmmunglobulin G
IgM	: İmmunglobulin M
IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
İTP	: İdiyopatik Trombositopenik Purpura
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KT	: Kemoterapi
MAb	: Monoklonal Antikor
MCL	: Mantle Hücreli Lenfoma
MZL	: Marjinal Zon Lenfoma
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
OİH	: Otoimmün Hastalık
OİHA	: Otoimmün Hemolitik Anemi
PMBHL	: Primer Mediastinal B Hücreli Lenfoma
PML	: Progresif Multifokal Ensefalopati
PV	: Pemfigus Vulgaris
RA	: Romatoid Artrit
R-KT	: Rituksimab-Kemoterapi
VZV	: Varicella Zoster Virüs

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	Rituksimab gelişim süreci	9
Şekil 4.2.	Rituksimab ilişkili hücre ölüm mekanizmaları	10
Şekil 6.1.	Hasta seçim akış şeması	23
Şekil 6.2.	Hastalık alt gruplarında hastalık seyrine göre dağılımsal grafikler 1	24
Şekil 6.3.	Hastalık alt gruplarında hastalık seyrine göre dağılımsal grafikler 2	26
Şekil 6.4.	Hastalık alt gruplarına göre dağılım grafiği	26
Şekil 6.5.	Hastaların tanı, tedavi ve takip süreci	30
Şekil 6.6.	Hastalık alt gruplarında dönemlere göre lökosit sayıları	32
Şekil 6.7.	Malign hasta grubunda tedavi tamamlandıktan sonra lökopeni düzelme hızı	34
Şekil 6.8.	Hastalık alt gruplarında dönemlere göre lenfosit sayıları	36
Şekil 6.9.	Malign hasta grubunda tedavi tamamlandıktan sonra lenfopeni düzelme hızı	37
Şekil 6.10.	Tedavi tamamlandıktan sonra lenfopeni düzelme hızlarının lenfoma ve KLL alt gruplarında değerlendirilmesi	37
Şekil 6.11.	Malign hasta grubunda tedavi tamamlandıktan sonra nötropeni düzelme hızı	43
Şekil 6.12.	Tedavi tamamlandıktan sonra nötropeni düzelme hızlarının lenfoma ve KLL gruplarında değerlendirilmesi	43
Şekil 6.13.	Dönemlere göre trombosit sayıları	48
Şekil 6.14.	Malign hasta grubunda tedavi tamamlandıktan sonra trombositopeni düzelme hızı	49
Şekil 6.15.	Tedavi tamamlandıktan sonra trombositopeni düzelme hızlarının lenfoma ve KLL gruplarında değerlendirilmesi	49
Şekil 6.16.	Dönemlere göre Hb düzeyleri	52
Şekil 6.17.	Malign hasta grubunda tedavi tamamlandıktan sonra anemi düzelme hızı	53
Şekil 6.18.	Tedavi tamamlandıktan sonra anemi düzelme hızlarının lenfoma ve KLL gruplarında değerlendirilmesi	53
Şekil 6.19.	Rituksimab tedavisi alan tüm kohortun genel sağkalım eğrisi	54
Şekil 6.20.	Lenfoma ve KLL alt gruplarında karşılaştırmalı hastalıksız sağkalım eğrileri	54

Şekil 6.21.	Lenfoma ve KLL alt gruplarında karşılaştırmalı genel sağkalım eğrileri	55
Şekil 6.22.	Malign grupta tedavi alt gruplarına göre hipogamaglobulinemi yüzdeleri	58
Şekil 6.23.	Hastalık alt gruplarına göre hipogamaglobulinemi yüzdeleri	58
Şekil 6.24.	Tedavi sırasında ve tedavi tamamlandıktan sonra takip süresince enfeksiyon görülen hastaların enfeksiyon şiddetine ve tipine göre yüzdeleri	60
Şekil 6.25.	Tedavi tamamlandıktan sonra ilk ciddi enfeksiyon gelişimi ile rituksimab dozları arasındaki zamansal grafik	62
Şekil 6.26.	Zamana göre enfeksiyon insidans oranları	64
Şekil 6.27.	Zamana göre sitopenik hasta oranları	64
Şekil 6.28.	Rituksimab doz sayısı ile yan etkiler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	68

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 5.1.	Sitopenilerin Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri'ne göre derecelendirilmesi	21
Tablo 6.1.	Çalışmaya dahil edilen hastaların temel özellikleri	27
Tablo 6.2.	Çalışmaya dahil edilen hastaların tanısal klinik özellikleri	28
Tablo 6.3.	Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi ve prognostik özellikleri	29
Tablo 6.4.	Dönemlere göre lökopeni oranları 1	31
Tablo 6.5.	Dönemlere göre lökopeni oranları 2	31
Tablo 6.6.	Tedavi tamamlandıktan sonra sitopenik hastaların sayıları ve sitopeni süreleri	33
Tablo 6.7.	Tedavi tamamlandıktan sonra takip süresince sitopenisi düzelmeyen hastaların sayıları ve sitopeni süreleri	33
Tablo 6.8.	Dönemlere göre lenfopeni oranları 1	35
Tablo 6.9.	Dönemlere göre lenfopeni oranları 2	35
Tablo 6.10.	12 aydan daha uzun süren lenfopeni ile ilişkili olabilecek faktörler ve lenfopeni ilişkili sonlanımlar	39
Tablo 6.11.	24 aydan daha uzun süren lenfopeni ile ilişkili olabilecek faktörler ve lenfopeni ilişkili sonlanımlar	41
Tablo 6.12.	Dönemlere göre nötropeni oranları 1	42
Tablo 6.13.	Dönemlere göre nötropeni oranları 2	42
Tablo 6.14.	Uzamış ve geç nötropeni gelişen hastaların karşılaştırmalı değerlendirilmesi	44
Tablo 6.15.	Dönemlere göre trombositopeni oranları 1	45
Tablo 6.16.	Dönemlere göre trombositopeni oranları 2	45
Tablo 6.17.	Lenfoma grubunda dönemlere göre trombositopeni oranları	46
Tablo 6.18.	KLL grubunda dönemlere göre trombositopeni oranları	46
Tablo 6.19.	Benign hastalık grubunda dönemlere göre trombositopeni oranları	46
Tablo 6.20.	Dönemlere göre anemi oranları 1	50
Tablo 6.21.	Dönemlere göre anemi oranları 2	50
Tablo 6.22.	Lenfoma grubunda dönemlere göre anemi oranları	51
Tablo 6.23.	KLL grubunda dönemlere göre anemi oranları	51
Tablo 6.24.	Benign hastalık grubunda dönemlere göre anemi oranları	51

Tablo 6.25. Hipogamaglobulinemi sınıflamasına göre hastaların frekans dağılımları	57
Tablo 6.26. Tedavi sırasında ve tamamlandıktan sonra takip süresince enfeksiyonların şiddetine ve tipine göre dağılımı	60
Tablo 6.27. Tedavi başlangıcından itibaren hastalık alt gruplarında enfeksiyonların şiddetine ve sıklığına göre dağılımı	61
Tablo 6.28. Tedavi başlangıcından itibaren ilk ciddi enfeksiyon gelişimine kadar geçen sürelerin hastalık alt gruplarına göre karşılaştırmalı değerlendirilmesi	62
Tablo 6.29. İlk ciddi enfeksiyon tanı anında sitopenik hasta oranları	63
Tablo 6.30. Malign hasta grubu için indüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra ciddi enfeksiyon gelişimi ile ilişkili olabilecek özelliklerin değerlendirilmesi	66

1. ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı rituksimabın hematolojik malign ve benign hastalıklarda uzun vadeli ve karşılaştırmalı olarak güvenlik profilinin özellikle hemogram değerleri üzerine etkisinin değerlendirilmesidir. Literatürde yetişkin popülasyonda malign ve benign durumların karşılaştırılarak değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Yine literatür değerlendirmemizde rituksimab ile ilgili uzun dönem yan etki profilini araştıran çalışmalar sayıca azdır. Uzun dönemde özellikle lenfositler ve immunglobulin düzeyleri başta olmak üzere hemogram parametreleri üzerinde etkili olup olmadığını, rituksimab ilişkili diğer yan etkilerin çalışma grubumuzda sıklığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız tek merkezli retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı içerisinde, 2014-2020 yılları arasında polikliniğimize başvuran, potansiyel rituksimab tedavisi uygulanacak hematolojik hastalık tanıları (diffüz büyük B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma, primer mediastinal B hücreli lenfoma, foliküler lenfoma, kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma, marjinal zon lenfoma, immün trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi) ile kayıtlı hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya rezidüel malign hastalıkların sitopeniler üzerine etkilerini sınırlamak için malign hastalık tanılı, ilk basamak rituksimab monoterapisi veya kemoterapi ile kombine tedavi sonrası remisyona giren hastalar dahil edildi. Benign hastalık tanılı hastalardan ilk basamak rituksimab tedavisi ile remisyona giren hasta sayısı oldukça kısıtlı olup bu gruba rituksimab tedavisi uygulanan yanıtli/refrakter ve verilerine ulaşılabilen tüm hastalar dahil edildi.

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca, uç değerler ve çeyrekler arası aralık; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verildi. İki grup arasında karşılaştırma yapıldığında, normal dağılan sayısal değişkenler için Student's T-Testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanıldı. İki den fazla grup arasında karşılaştırma yapıldığında normal dağılmayan sayısal değişkenler için Kruskal Wallis Testi, kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi kullanıldı. Sitopeni düzelme hızları ve hastalıksız sağkalım hızları Kaplan-Meier

sağkalım analizi ile hesaplandı. Değişkenlerin sitopeni düzelme veya hastalıksız sağkalım hızları üzerinde fark oluşturup oluşturmadığı ise log rank testi ile incelendi. Altı aydan uzun süreli rituksimab kullanımının sitopeni oluşumu ve diğer klinik parametrelere etkisi incelenerek odds ratio hesaplandı. $P<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Rituksimab tedavisi alan hematolojik hastalıklarda rituksimabın uzun dönemde hemogram değerleri üzerine yan etkileri ile bu etkilerin klinik sonuçları ve rituksimab ilişkili diğer yan etkiler değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların analizi sonucu lenfopeni ve nötropeni oranları ilk 6 ayda belirgin şekilde yüksekti. 12.ayda ilk 6 aya göre belirgin düşüş görüldü ancak halen bazal değerlere göre yüksekti. 12.ayda %10 hasta lenfopenik, %14 hasta nötropenikti; 6.yıldan sonra grade 3-4 lenfopenik, 3.yıldan sonra grade 3-4 nötropenik hasta görülmedi. Malign hasta grubunda lenfopeni düzelme süresi medyan 15 aydı. Yaklaşık 48.aya kadar lenfopenik hasta oranı azalarak seyretti ve 2 ila 9.yıllar arasında sabit kaldı. 9 yıla kadar uzayan lenfopeni görüldü. Malign hasta grubunda tedavi tamamlandıktan sonraki süreçte %45,1 (n=94) hastada nötropeni görüldü; bu hastaların %41,3'ünde uzamış, %3,3'ünde ise geç nötropeni görüldü. Geç nötropeni gelişimine kadar geçen medyan süre 4,6 ay, düzelme süresi ise medyan 2,6 ay, uzamış nötropeni süresi medyan 4,5 aydı.

Tüm hastalar ilk dozdan itibaren enfeksiyon açısından da değerlendirildi. %25 hastada tedavi sırasında, %20 hastada takip sırasında enfeksiyon görüldü; tedavi sırasında %13, takip sırasında %6 hastada ciddi enfeksiyon görüldü. Hastalık alt gruplarına göre karşılaştırdığımızda ise malign grupta enfeksiyon insidansı benign gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olup lenfoma ve KLL arasında benzerdi. Benign grupta hiçbir dönemde ciddi enfeksiyon görülmedi. Tüm kohorttaki enfeksiyonların insidans yoğunluğu 100 hasta-yılı başına 33,3 enfeksiyondur; şiddetli enfeksiyonlar için 100 hasta-yılı başına 10,1 idi. Çalışmamızda enfeksiyon gelişen hastaların %62'sinde enfeksiyonlar rituksimab kullanımını takip eden ilk 1 yılda görüldü. 3.yıldan sonra ciddi enfeksiyon görülmedi. Tedavi tamamlandıktan sonra takip süresince hiçbir hastada ciddi enfeksiyon ilişkili ölüm görülmedi. Tedavi öncesi Ig düzeylerinin değerlendirildiği 96 hastanın analizi sonucu hastaların %87'sinde yeni gelişen/progresif hipogamaglobulinemi görüldü. Tüm kohortun %9,5'inde (n=11) semptomatik hipogamaglobulinemi bu grubun da yaklaşık %50'sinde ciddi enfeksiyon görüldü.

6 doz veya daha az rituksimab alan ve 6 dozdan fazla rituksimab alan hastaları karşılaştırdığımızda enfeksiyonlar, uzamış hipogamaglobulinemi, uzamış lenfopeni ve lökopeni açısından anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Bu analiz, rituksimabın, yayınlanmış veriler ve klinik deneylerle de tutarlı bir güvenlik profili ile zaman içinde ve doz sayısından bağımsız olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir. Uzun süreli sitopeni ve hipogamaglobulineminin yüksek insidansları ve ciddi enfeksiyonlarla ilişkisi göz önünde bulundurularak hastaların uzun dönemde hemogram parametrelerinin ve Ig düzeylerinin takibinin yapılmasını ve rituksimab uzun dönem etkilerinin araştırılması için daha geniş prospektif alışmalar yapılmasını neriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Rituksimab; uzun dönem; hemogram; uzamış lenfopeni; uzamış nötropeni; ge başlangılı nötropeni; enfeksiyon



2. ABSTRACT

Aim: The aim of our study is to evaluate the effect of rituximab's long-term and comparative safety profile, especially on hemogram values, in hematological malignant and benign diseases. Studies comparing malignant and benign conditions in the adult population are limited in the literature. Again, in our literature review, studies investigating the long-term side effect profile of rituximab are few in number. We aimed to evaluate whether it has an effect on hemogram parameters, especially lymphocytes and immunoglobulin levels in the long term, and to evaluate the frequency of other rituximab-related side effects in our study group.

Methods: Our study is a single-center retrospective cross-sectional study. In this study, the diagnosis of hematological diseases (diffuse large B-cell lymphoma, mantle-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, follicular lymphoma, follicular lymphoma,) Patients enrolled with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, marginal zone lymphoma, immune thrombocytopenia, and autoimmune hemolytic anemia) were retrospectively reviewed. In order to limit the effects of residual malignant diseases on cytopenias, patients diagnosed with malignant disease and in remission after first-line rituximab monotherapy and chemotherapy combined treatment were included in the study. The number of patients with a diagnosis of benign disease who went into remission with first-line rituximab treatment was very limited, and all patients who were responsive/refractory to rituximab treatment and whose data could be accessed were included in this group.

Data analysis was done in IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 package program. The conformity of the variables to the normal distribution was examined using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests). Descriptive analyses, mean and standard deviation for normally distributed numerical variables; median, extreme values and interquartile range for non-normally distributed numeric variables; For ordinal and categorical variables, frequency tables were given. When comparing the two groups, Student's T-Test was used for normally distributed numerical variables, Mann Whitney U test was used for non-normally distributed numerical variables, and Chi-square or Fisher Test was used for categorical variables, as appropriate. When comparing more than two groups, Kruskal Wallis Test was used for numerical variables that were not normally distributed, and Chi-square test was used for categorical variables. Cytopenia recovery rates and disease-free survival rates were calculated by Kaplan-Meier survival analysis. The log rank test was used to determine whether the

variables made a difference on cytopenia improvement or disease survival rates. Odds ratio was calculated by examining the effects of rituximab use for more than 6 months on the occurrence of cytopenia and other clinical parameters. For $P < 0.05$, the results were considered statistically significant.

Findings: The long-term side effects of rituximab on hemogram values in hematological diseases receiving rituximab treatment, the clinical consequences of these effects and other rituximab-related side effects were evaluated. As a result of the analysis of all patients included in the study, the rates of lymphopenia and neutropenia were significantly higher in the first 6 months. A significant decrease was observed in the 12th month compared to the first 6 months, but it was still higher than the baseline values. At 12 months, 10% of patients were lymphopenic and 14% were neutropenic; No grade 3-4 lymphopenic patients were seen after the 6th year and grade 3-4 neutropenic patients after the 3rd year. The median recovery time of lymphopenia in the malignant patient group was 15 months. The rate of lymphopenic patients decreased until approximately 48 months and remained stable between 2 and 9 years. Lymphopenia lasting up to 9 years was observed. In the malignant patient group, neutropenia was observed in 45.1% (n=94) patients after the treatment was completed; prolonged neutropenia was observed in 41.3% of these patients and late neutropenia was observed in 3.3%. The median time to the development of late neutropenia was 4.6 months, the median time to recovery was 2.6 months, and the median duration of prolonged neutropenia was 4.5 months.

All patients were also evaluated for infection from the first dose. Infection occurred during treatment in 25% of patients and during follow-up in 20%; Serious infection occurred in 13% of patients during treatment and 6% during follow-up. When we compared according to disease subgroups, the incidence of infection in the malignant group was significantly higher than in the benign group, and it was similar between lymphoma and CLL. No serious infection was observed in the benign group at any time. In our cohort, the overall incidence density of infections in the cohort was 33.3 infections per 100 patient-years; 10.1 per 100 patient-years for severe infections. In our study, infections were seen in 62% of the patients who developed infections in the first year following the use of rituximab. No serious infection was observed after 3 years. No serious infection-related death occurred in any of the patients during follow-up after treatment was completed. As a result of the analysis of 96 patients whose Ig levels were evaluated before treatment, new developing/progressive hypogammaglobulinemia was observed in 87% of the patients. Symptomatic hypogammaglobulinemia was observed in 9.5% (n=11) of the entire cohort, and severe infection was observed in approximately 50% of this group.

When we compared the patients who received 6 doses or less of RTX and those who received more than 6 doses of RTX, there was no significant difference in terms of infections, prolonged hypogammaglobulinemia, prolonged lymphopenia and leukopenia.

Conclusion: This shows that rituximab is well tolerated over time and with dose analysis concordance with a safety profile that has also been trained and clinical trials. Considering the high incidence of long-term cytopenia and hypogamagalobulinemia and its association with serious infections, we suggest that patients should be followed up on hemogram parameters and Ig levels in the long-term, and larger prospective studies should be conducted to investigate the long-term effects of rituximab.

Keywords: Rituximab; long term; hemogram; prolonged lymphopenia; prolonged neutropenia; late-onset neutropenia; infection

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Rituksimab, CD20 eksprese eden lenfoid maligniteler için iyi tanımlanmış olumlu bir güvenlik profiline ve kanıtlanmış etkinliğe sahip bir anti-CD20 monoklonal antikordur. Rituksimab, B hücrelerinde eksprese edilen bir antijen olan CD20'ye özgü; murin hafif ve ağır zincir değişken bölge sekansları ile insan kappa ve insan IgG1 sabit bölge sekanslarını içeren bir insan/murin kimerik, glikozile edilmiş IgG1- κ MAb'dir. Rituksimab, normal B hücrelerinde (kök hücreler, pro-B hücreleri ve plazma B hücreleri hariç) ve çoğu malign B hücrelerinde eksprese edilen B lenfosit transmembran proteini CD20'ye spesifik afiniteye sahiptir (1).

B hücreli non-Hodgkin lenfomalarındaki yüksek etkinliği ve görece düşük toksisitesi, B hücreli lenfomalar için çoğu standart tedavi protokolünde benimsenmesine yol açmıştır. Bunun yanında rituksimab, otoimmün hemolitik anemiler (OİHA) ve idiyopatik trombositopenik purpura (İTP) gibi çeşitli B hücresi ile ilgili otoimmün hastalıklarda ve romatoid artrit (RA) ve ANCA ilişkili vaskülit (AAV) gibi romatolojik hastalıkların da tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hematolojik B hücreli maligniteler; foliküler lenfoma (FL), marjinal zon lenfoma (MZL) ve kronik lenfositik lösemi/lenfoma (KLL) gibi yavaş büyüyen, indolent non-Hodgkin lenfomalardan (NHL), diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), mantle hücreli lenfoma (MHL), Burkitt lenfoma (BL) gibi daha agresif NHL formlarına kadar geniş heterojen bir lenfoproliferatif hastalık grubunu içerir. B hücre bozuklukları NHL vakalarının yaklaşık %85'ini oluşturur.

Rituksimab ile klinik deneyim standart bir tedavi bileşeni olduğu DBBHL, MHL, FL, KLL gibi hematolojik malign, İTP ve OİHA gibi hematolojik benign hastalıklarda ve MZL, Hodgkin lenfoma (HL), BL ve B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) gibi diğer hematolojik malignitelerde off-label kullanıma uzanır. Ayrıca RA, Wegener granülomatozisi, mikroskopik polianjitis gibi hematolojik olmayan hastalıklarda ruhsatlı kullanım endikasyonu ile geniş bir klinik deneyim de mevcuttur (1).

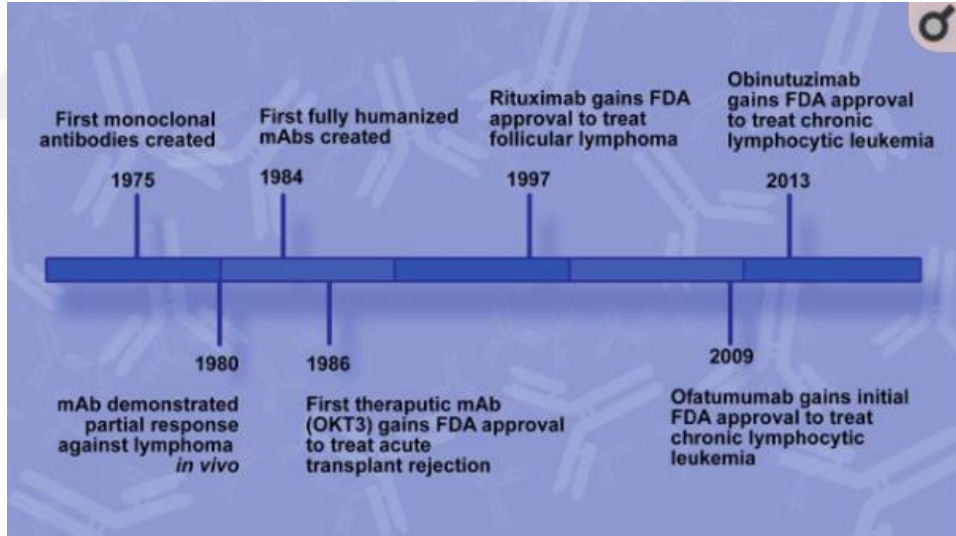
20 yılı aşkın süredir sürveyans deneyimi ve dört milyondan fazla hasta maruziyeti ile, rituksimabın B hücreli hematolojik maligniteleri olan hastaların tedavisinde hem monoterapi hem de kemoterapi ile birlikte güvenlik profili iyi tanımlanmıştır. Hematolojik benign hastalıklarda kullanımı ile ilgili veriler daha kısıtlı olmakla birlikte İTP ve OİHA'da kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda da etkinlik ve güvenlik profilinin kabul edilebilir olduğu kanıtlanmıştır (1).

Rituksimab tedavisi ile bildirilen yan etkiler arasında en yaygın olanları infüzyon ilişkili reaksiyonlar, hipogamaglobulinemi, hepatit B virüs reaktivasyonu, enfeksiyonlar (özellikle candida, herpes zoster ve sitomegalovirüs enfeksiyonları), sitopeniler (uzamış nötropeni, geç başlangıçlı nötropeni, lenfopeni, ve trombositopeni), kardiyovasküler olaylar (hipotansiyon, hipertansiyon, kardiyak aritmiler), gastrointestinal yakınmalar ve metabolik bozukluklardır (1).

Rituksimabın geçici B hücresi tükenmesindeki etkisine genellikle enfeksiyöz komplikasyonlar eşlik etmez, ancak bağışıklık yanıtı üzerindeki uzun vadeli etkileri hakkında literatürde çok az veri vardır. Çalışmamızın amacı rituksimabın hematolojik malign ve benign hastalıklarda uzun vadeli ve karşılaştırmalı olarak güvenlik profilinin özellikle hemogram değerleri üzerine etkisinin değerlendirilmesidir. Literatürde yetişkin popülasyonda malign ve benign durumların karşılaştırılarak değerlendirildiği çalışmaların kısıtlı olması nedeniyle rituksimabın yan etki ve güvenlik profilinin tanımlanması açısından bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

4. GENEL BİLGİLER

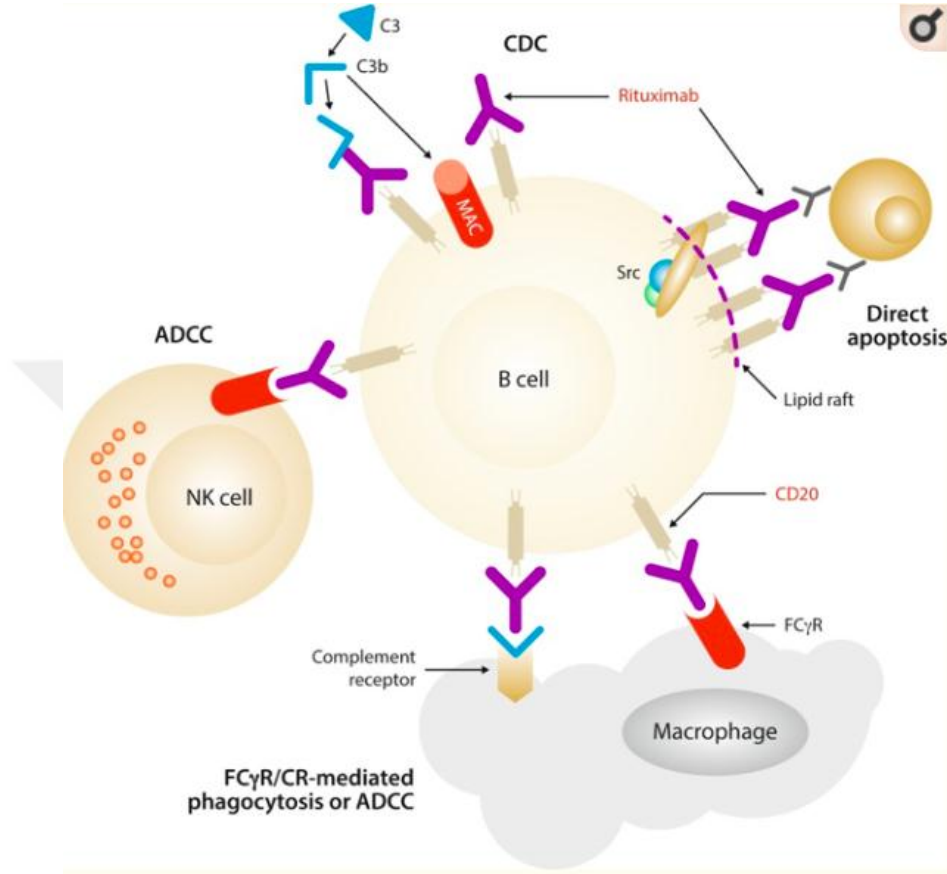
Tedavide monoklonal antikorların gelişimi, 1975'te Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute-NCI) desteği ile César Milstein ve Georges Köhler tarafından sınırsız sayıda mAb üretmek için hibridoma teknolojisini geliştirilmesi ile başlamış (1, 2) ve bu çalışma ile Milstein ve Köhler 1984 yılında Niels Jerne ile birlikte Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü almıştır (3). Bu teknoloji in vivo koşullarda ilk kez 1980'de Nadler ve arkadaşları tarafından Ab89 olarak adlandırılan CD20'ye karşı hedeflenen bir antikor kullanılarak lenfoma tedavisinde denenmiş ve parsiyel yanıt ile sonuçlanmış olup B hücreli lenfomalara karşı etkili bir mAb tedavisi olarak anti-CD20 için ilk kanıt sağlanmıştır (4). İntravenöz olarak uygulanan rituksimab, 1997'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından ve 1998'de Avrupa İlaç Ajansı tarafından relaps/refrakter indolent NHL'de kullanım için onay almış olup onkoloji alanında kullanılan ilk mAb olarak yeni bir onkolojik tedavi sınıfını oluşturmuştur (1) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Rituksimab gelişim süreci (5)

Rituksimab, esas olarak B hücrelerini FcγRIII reseptörü tarafından tanınarak doğal öldürücü (NK) hücreleri için hedef haline getirmesi sonucu antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksikite (ADCC), klasik kompleman kaskadını tetikleyen C1 kompleksini aktive ederek membran atak kompleksinin (MAC) oluşması sonucu komplemana bağlı sitotoksikite, CD20 yüzey proteinini hedefledikten sonra antikora bağlı hücrel fagositoz ve apoptoz yoluyla doğrudan antitümör etki mekanizmaları ile B hücre ölümüne neden olur (1) (Şekil 4.2). Özetle rituksimabın bağlandığı CD20 hücreleri ya doğrudan apoptoz ile ya da reseptör aracılığıyla

hedef hücre haline getirilerek yok edilir. CD20, gelişmekte olan B hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen bir glikolize transmembran fosfoproteindir. Olgun plazma hücreleri ve B hücresi progenitörleri tarafından eksprese edilmediğinde bu ara gelişim basamaklarındaki B hücrelerinin tükenmesi genellikle kalıcı yan etkilere yol açmaz (5).



Şekil 4.2. Rituksimab ilişkili hücre ölüm mekanizmaları (6)

4.1. Rituksimab Klinik Etkileri

Ritüksimab, standart bir tedavi bileşeni olarak KLL, düşük dereceli NHL, FL, DBBHL, BL, B-ALL gibi hematolojik malignitelerde ve GPA, MPA, RA, pemfigus vulgaris (PV) gibi hematolojik olmayan hastalıklarda ruhsatlı kullanım endikasyonu ile geniş bir kullanım alanına sahiptir. Ayrıca HL, MZL, post-transplant lenfoproliferatif hastalık, BL, Waldenström makroglobulinemisi, İTP ve OİHA gibi hematolojik malign ve benign hastalıklarda endikasyon dışı kullanılır (7).

FDA tarafından 1997 yılında lenfoma tedavisinde onay alan humanize anti-CD20 monoklonal antikor rituksimab tüm B hücre kaynaklı lenfoproliferatif hastalıkların prognozunu iyileştirmiş (8) olup daha yüksek yanıt oranları, daha uzun süreli relapssız sağkalım ve bazı hastalıklarda kemoterapi (KT) ile kombine edildiğinde daha uzun genel sağkalım elde edilmiştir

(9-15). Başta CHOP rejimi olmak üzere çok ajanlı KT rejimlerine rituksimabın eklenmesi tedavi sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiş olup yaş ve lenfoma subtiplerinden bağımsız olarak bu hasta grubu için R-KT kombinasyonu standart tedavi haline gelmiştir. DBBHL ve BL gibi agresif lenfomalarda ve FL gibi indolent lenfomalarda yapılan randomize çalışmalarda R-KT ile daha uzun genel sağkalım bildirilmiştir (10, 14). MZL’de genel sağkalım avantajı sağlamamış ancak hastalık kontrolünde fayda sağladığı görülmüştür (15). MHL’de 65 yaş üzeri hastaların retrospektif bir analizinde genel sağkalım avantajı sağladığı gözlemlenmiştir (16). İndolent lenfoma hastalarında ilaç monoterapi olarak da başarılı bir şekilde kullanılabilir ve birçok hastalıkta KT veya bir R-KT ile indüksiyon tedavisi sonrası idame tedavisi olarak uygulandığında progresyonsuz sağkalımı iyileştirebilir (17-23). FL ve MHL’de idame tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiş olup indüksiyon tedavisine yanıt veren FL hastalarında progresyonsuz sağkalımı artırmış, otolog kök hücre nakli sonrası yüksek doz tedaviye uygun olmayan MHL hastalarında ise genel sağkalımı artırmıştır (22, 24).

4.2. Rituksimab Yan Etkileri

20 yılı aşkın sürveyans deneyimi ve dört milyondan fazla hasta maruziyeti ile rituksimabın B hücreli hematolojik malignitelerde hem monoterapi hem de KT ile kombinasyon halinde güvenlik profili iyi tanımlanmıştır (1).

Hematolojik malignite hastalarından elde edilen verilere göre; rituksimab ile tedavi edilen hastalarda en yaygın görülen yan etki infüzyon ile ilişki reaksiyonlar olarak bildirilmiş (1). Şiddetli reaksiyonlar genellikle ilk infüzyon sırasında ve infüzyon başladıktan 30-120 dk sonra gelişir, sonraki infüzyonlarda tipik olarak azalır (1, 7). Rituksimabın neden olduğu infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ürtiker, hipotansiyon, anjiyoödem, bronkospazm, akut solunum sıkıntısı sendromu, miyokard enfarktüsü, ventriküler fibrilasyon, kardiyojenik şok, anafilaktoid olaylar ve ölümü içerir (7). Fatal reaksiyonlara da yol açabilir ancak yavaş infüzyon, premedikasyon, desensitizasyon gibi yöntemlerle yönetilebilir bir yan etkidir (1).

En yaygın olarak bildirilen diğer yan etkiler enfeksiyonlar, hematolojik yan etkiler ve kardiyovasküler olaylardır (7). Rituksimab tek ajan olarak uygulandığında enfeksiyon riski KT ile kombine tedaviye göre daha düşüktür (10). Randomize çalışmalarda, monoterapi olarak rituksimab ile hastaların %4’ünde grade 3-4 enfeksiyon görülmüştür (1). Yüksek doz ve uzun süreli maruziyet durumunda daha yüksek enfeksiyon oranları tanımlanmıştır (25, 26). Rituksimab ile tedavi edilen hastalarda lokalize candida enfeksiyonları, herpes zoster ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları bildirilmiştir. Özellikle kemoterapi ile kombine rituksimab tedavisi alan hastalarda hepatit B virüs (HBV) reaktivasyonu da bildirilmiştir.

Nadiren JC virüs enfeksiyonuna bağlı fatal progresif multifokal lökoensefalopati (PML) ve ciddi mukokutanöz reaksiyonlar görülebilir (1). PML çoğunlukla hematolojik malignitesi olan ve rituksimabın kemoterapi ile kombinasyon halinde veya hematopoietik kök hücre naklinin bir parçası olarak uygulandığı hastalarda gözlenmiştir. Otoimmün hastalıkları olan hastalar ise önceden ya da eş zamanlı ek immunsupresif tedavi görmüştür. PML genellikle son rituksimab dozundan sonraki 12 ay içinde görülür (7). Rituksimab ile paraneoplastik pemfigus, Stevens-Johnson sendromu, likenoid dermatit, vezikülobüllöz dermatit ve toksik epidermal nekroliz gibi fatal olabilecek mukokutanöz reaksiyonlar görülebilir (7). Rituksimab sekonder humoral immün yanıtı bozması sebebiyle aşılarda etkinliğini bozabilir; son rituksimab dozu uygulanmasından sonra en az 6 ay boyunca aşılarda etkisiz olabilir (27, 28).

Ritüksimab monoterapisi alan NHL hastalarının %48'inde grade 3-4 sitopeni bildirilmiş olup bunlar lenfopeni, nötropeni, lökopeni, anemi ve trombositopenidir (7). Klinik çalışmalarda 4 haftalık monoterapi sırasında nötropeni, anemi ve trombositopeni bildirilmiş ancak bunlar genellikle hafif ve geri dönüşümlü olup grade 3-4 olaylar daha az izlenmiştir. 2 yıl idame tedavisi alanlar ile idame tedavi almayanlar karşılaştırıldığında ise uzun süreli tedavi alanlarda nötropeni-lökopeni etkileri daha şiddetli görülürken trombositopeni insidansı artmamış. Tek kollu rituksimab çalışmalarında rituksimab uygulamasını takiben 1 hastada geçici aplastik anemi ve 2 hastada hemolitik anemi bildirilmiş (7). Kemoterapi kombinasyonu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilen çalışmalarda tek başına kemoterapiye göre nötropeni, lökopeni, pansitopeni derecesi ve insidansı artmış olmakla birlikte tek başına kemoterapiye göre enfeksiyon riskinde artış görülmemiş (1). Ritüksimab tedavisinin major yan etkisi, son rituksimab infüzyonu sonrası yaklaşık 6-9 ay boyunca devam eden, B hücre depleksiyonudur (8). Ritüksimabın monoterapi çalışmalarında NHL hastalarının %70-80'inde B hücre depleksiyonu meydana gelmiş olup bu hastaların da %14'ünde serum immünglobulin G (IgG) ve immünglobulin M (IgM) düzeylerinde azalma görülmüş (7).

Bugüne kadar yapılan 6 randomize çalışma sonucu idame rituksimab tedavisi indolent non-Hodgkin lenfomada progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiği görülmüş. İdame tedavisi ideal olarak uzun süreli remisyon sağlamalı, iyi tolere edilmeli ve toksisitesi minimum düzeyde olmalıdır. Ritüksimab bu kriterleri karşılamaktadır ancak henüz uzun vadeli B hücre depleksiyonu üzerindeki etkileri iyi anlaşılamamıştır (29). Uzun süreli kullanım, grade 3-4 enfeksiyonlar, nötropeni, hepatit B reaktivasyonu, skuamöz hücreli cilt karsinomu ve multifokal lökoensefalopati gibi yan etkileri ile ilişkili olabilir (30, 31).

Rituksimab monoterapisi alan hastaların yaklaşık %25'inde kardiyovasküler yan etkiler gözlenmiş (1, 7). Kemoterapi kombinasyonu ile karşılaştırmalı çalışmalara göre grade 3-4 aritmi insidansı R-KT grubunda sadece KT alan gruba kıyasla artmış olarak izlenmiş (1, 7).

4.2.1. Geç Başlangıçlı Nötropeni

Erken başlangıçlı sitopeniler, genellikle kemoterapinin komplikasyonudur. Ancak ara ara rituksimab infüzyonundan kısa süre sonra gelişen nötropeni atakları bildirilmiştir (32). Genellikle geçici ve kendi kendini sınırlayan bu tip nötropenin rituksimab-antijen komplekslerinin nötrofil Fc reseptörlerine bağlanmasının neden olduğu düşünülmüştür (33). Bununla birlikte geç başlangıçlı sitopenilerin rituksimab tedavisinin kesin bir komplikasyonu olup olmadığı halen net değildir (34).

Rituksimab tedavisini takiben geç başlangıçlı nötropeni nadir değildir. Geç başlangıçlı nötropeni (izole veya trombositopeni ve/veya anemi ile birlikte), hastaların %5-15'inde, rituksimab uygulamasından 1 ay ila 1 yıl sonra ortaya çıkabilir (8, 35). Sıklıkla birkaç gün içinde kendiliğinden düzelen asemptomatik seyir göstermekle birlikte daha nadiren kronik seyirli, filgrastime zayıf yanıt veren karakterde olabilir (36) ve nadiren enfeksiyonlar ve daha ciddi problemlerle ilişkilidir (37). Bazı vaka raporları enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkili geç başlangıçlı nötropeni tanımlamakta olup bir meta-analizde rituksimab öncesi KT tedavisi ve dört dozdan fazla rituksimab uygulanmasının enfeksiyöz komplikasyon riski artmadan daha yüksek geç başlangıçlı nötropeni riski olduğunu ortaya koymuştur (34, 38).

Rituksimab ilişkili geç başlangıçlı nötropeni gelişiminin mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte açıklamak için birçok hipotez öne sürülmüştür (37). Geç başlangıçlı nötropenin, fizyolojik olmayan koşullarda yenilenen B hücrelerinin hematopoetik öncülere karşı antikor üretimi sonucu olabileceği düşünülmektedir (39). Patogenez ve eşlik eden tedaviler arasındaki farklılık nedeniyle mekanizması otoimmün hastalıklar ve lenfomalar arasında farklılık gösterir (35).

KLL hastalarında yapılan çalışmalarda, tek başına FC alanlar ile R-FC alanlar karşılaştırıldığında; R-FC alanlarda uzamış ve/veya geç başlangıçlı nötropeni daha sık gözlenmiş; uzamış nötropeni sıklığı %8,5, geç başlangıçlı nötropeni sıklığı ise %14,8 olarak bulunmuştur (1).

Otoimmün hastalıklarda rituksimab ilişkili geç başlangıçlı nötropeni ile ilgili veriler çok daha sınırlıdır. Mevcut çalışmalar değerlendirildiğinde benign hastalıklarda rituksimab sonrası geç başlangıçlı nötropeni sıklığı hematolojik malignitelerde bildirilenden çok daha düşüktür.

Ritüksimab ilişkili nötropenin çoğunlukla asemptomatik olması ve romatolojik hastalıklarda takip sıklığının az olması, hematolojik maligniteleri olan hastalarda daha sık nötropeni saptanmasını açıklayacak sebeplerden biri olabilir (35). Salmon ve arkadaşları, geniş prospektif bir kohortta RA ve OİH'lerde geç başlangıçlı nötropenin nadir (RA'da %1,3, OİH'de %2,3) ve komplikasyonların orta şiddette olduğunu göstermiştir ve bu çalışmada da önceki otoimmün hastalıklar ve lenfomalarla ilgili çalışmalardakine benzer şekilde ortalama başlangıç süresi 5 ay olarak bulunmuştur (35).

4.2.2. Enfeksiyon

Sistemik araştırmalar, hematolojik maligniteler ve solid organ transplantasyonu sonrası ritüksimab kullanımının artmış enfeksiyon riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (40-43). Bu enfeksiyonlar çoğunlukla bakteriyel (%63) ve viral (%34) kökenlidir (42). NHL'de ritüksimabın tek kollu çalışmalarında hastaların <%5'inde ciddi enfeksiyonlar meydana gelir; tüm enfeksiyonların insidansı ise %31 olarak izlenmiştir (7). Hematolojik malignite ve solid organ transplantasyonlarında ritüksimab kullanımı artmış enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkilendirilirken buna karşılık otoimmün hastalıklarda ritüksimab kullanımı ile enfeksiyöz komplikasyonlar daha nadir görülür; bu muhtemelen daha düşük kümülatif ritüksimab dozları ve daha az eşzamanlı immunsupresif tedavi uygulanması ile ilgilidir (44-46).

Ritüksimab ile tedavi edilen hastalarda HBV reaktivasyonu görülebilir; bazı vakalarda reaktivasyon ilişkili fulminan hepatit, karaciğer yetmezliği ve ölüm görülebilir (7). Reaktivasyon oranları birçok faktöre göre değişiklik gösterir. Genellikle ritüksimab tedavisinin başlangıcından 3 ay sonrası ile bitiminden 1 ay sonrasına kadar gelişme riski vardır; bazı durumlarda bitiminden 2 yıldan daha uzun bir süre sonra da görülebilir (47-49). Reaktivasyon riski erkek cinsiyet, HBsAg pozitifliği, precore mutant HBV, yüksek HBV DNA düzeyi, transplant alıcıları, lenfoma hastaları ve eşzamanlı kombinasyon kemoterapisi veya steroid alanlarda artar (50-52). En yüksek reaktivasyon oranları kombinasyon kemoterapisi alan ve profilaksi verilmeyen HBsAg pozitif hastalarda görülür (53).

Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, HCV taşıyıcılarında NHL riski %20-30 artmıştır (54). Veriler sınırlı olmakla birlikte ritüksimab bazlı rejimlerle malignite tedavisi gören hastalarda HCV alevlenmesi bildiren çalışmalar mevcuttur (55).

CMV vaka raporları genellikle lenfoproliferatif malignite ve transplantasyon ile ilişkilendirilmiş olup bu hastalar kombinasyon kemoterapisi veya immunoterapisi altında izlenmektedir; bu da nedensel ajan olarak ritüksimabın değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Aksoy ve arkadaşlarının çalışmasında ritüksimab ile tedavi edilen hastalarda CMV

enfeksiyonunun HBV enfeksiyonundan sonra ikinci en sık viral enfeksiyon olduğu görülmüş. Aynı çalışmada VZV enfeksiyonu rituksimab ile tedavi edilen lenfoma hastalarında %9,4 sıklıkla üçüncü en sık enfeksiyon olarak saptanmış (53). Başka bir çalışmada ise 7 yıldan uzun süreli takip sırasında ilk yılda VZV enfeksiyon sıklığında anlamlı bir artış görülmüş ancak genel insidansda anlamlı bir fark görülmemiş (56).

Bakteriyel enfeksiyonlar, hematolojik malignite tedavisi gören hastalarda en sık görülen (%32 ila %43,3) enfeksiyöz komplikasyondur ve en yaygın olarak escherichia coli ve koagülaz negatif stafilokok ilişkilidir (57).

Rituksimab ile mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu ile ilişkili raporlar (58-60) mevcut ise de bu, rituksimab için nadir bir komplikasyondur. Daha önce tedavi görmüş tüberküloz hastalarında nüks de nadir görülür (61).

Rituksimab monoterapisi alan hastalarda mantar enfeksiyonu insidansı yaklaşık %1 civarındadır (62). Hematolojik malignite tedavisinde antifungal profilaksinin yaygın kullanımı nedeniyle mantar enfeksiyonu nadirdir (40). Solid organ transplant alıcılarında da invaziv fungal enfeksiyon riski düşüktür (63, 64).

Rituksimabın yaygın kullanımını takiben pnemocystis jiroveci enfeksiyonunu rituksimab ile ilişkilendiren raporlar bildirilmiştir. 2013 yılında yayınlanan bir vaka serisi ile rituksimab tedavisi ile ilişkili 30 pneumocystis jirovecii pnömonisi vakası incelenmiş ve vakaların %90'ı hematolojik malignitesi olanlarda gelişmiş olup bunların %73'ü steroid kullanımı ile ilişkilendirilmiş (65). Yine Jiang ve arkadaşlarının lenfoma hastalarında yaptığı sistematik bir incelemede rituksimab pneumocystis jirovecii pnömonisi ile ilişkili bulunmuş ve profilaksinin enfeksiyon riskini anlamlı olarak azalttığı yorumu yapılmıştır (66).

4.2.3. Hipogamaglobulinemi ve Enfeksiyon

İmmünglobulin düzeyleri, rituksimab ile tedavi edilen hastalarda sıklıkla azalır. FL nedeniyle 2 yıl idame tedavi alan hastaların %60'ında hipogamaglobulinemi bildirilmiştir (7). Vikse ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rituksimab ile tedavi edilen (monoterapi veya kombinasyon) 70 hastanın ortalama 54 haftalık takibi sonucu rituksimab ile ilişkilendirilen en sık yan etkiler kalıcı disgamaglobulinemi ve enfeksiyonlar olarak bulunmuş olup hastaların üçte biri enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle hospitalize edilmiş; bu hastaların sadece üçü yoğun bakım takibi gerektirmiş ve sadece biri ölümle sonuçlanmış. Kalıcı disgamaglobulinemi, medyan 6 aylık bir süreden sonra ortaya çıkan yaygın olarak gözlenen bir advers olay olarak bildirilmiş (67).

İdame rituksimab tedavisinin uzun dönem etkilerini, hipogamaglobulinemi ve enfeksiyon yönünden değerlendiren Casula ve arkadaşlarının primer-idame tedavi veya kemoterapi ile kombinasyon tedavisi olarak rituksimab alan 211 B hücreli lenfoma hastası ile yaptığı bir çalışma sonucu rituksimabın hipogamaglobulinemi ile yüksek oranda ilişkili olduğu ve rituksimab tekrarlayan dozları ile semptomatik hipogamaglobulinemi riskinin arttığı bulunmuş. Rituksimab idame tedavisinin hipogamaglobulinemi riski tek başına immunoterapi veya kemoimmunoterapi alan hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek görülmüş. Ortalama 2 kür rituksimab'dan sonra semptomatik hipogamaglobulinemi için IVIG uygulanmış; IVIG uygulamasının enfeksiyon sıklığını azalttığı görülmüş (29).

Aksoy ve arkadaşları tarafından, idame tedavisi sırasında lenfomalı hastalarda rituksimabın enfeksiyöz komplikasyonlarını değerlendiren sistematik bir derleme ve meta-analizde, idame alan hastalarda almayanlara göre enfeksiyon oranlarının anlamlı ölçüde arttığı görülmüştür (41). Diğer çalışmalar, otoimmün hastalıklarda da rituksimab ile hipogamaglobulinemi ilişkisini desteklemiştir (68). Küçük hasta popülasyonlu bir çalışmada transplantasyon sonrası rituksimab ilişkili uzamış hipogamaglobulinemi gözlenmiştir ancak enfeksiyon görülmemiştir (69).

4.2.4. Sekonder Malignite

Ritüksimabın ilk infüzyonundan sonraki 24-48 saat içinde B hücre deplesyonu gelişir. B hücrelerinin iyileşmesi tedavi tamamlandıktan yaklaşık 6-9 ay sonra başlar ve ortalama 9-12 ayda normal seviyelere ulaşır (70). Ritüksimabın neden olduğu uzun süreli B hücre deplesyonu sonucu ortaya çıkan immunsupresyonun bazı malignitelerin gelişimini tetikleyebileceği bilinmektedir (32). Lenfoproliferatif hastalıkların seyrindeki sekonder tümörler öncelikle immun disfonksiyon ile ilişkilidir ve bu immun disfonksiyon esas olarak T hücresi bozukluğundan kaynaklanmaktadır (71, 72).

Ritüksimab tedavisi sonrası malignite riski halen tam olarak net değildir ancak B hücre tükenmesinin tümör büyümesine nasıl neden olabileceğine dair birtakım hipotezler mevcuttur. En kabul edilebilir hipotezlerden biri, birçok lenfoproliferatif hastalık etyolojisinde rol alan virüslerin baskılanan immun sistem (B hücre tükenmesiyle antijen sunumunun azalması sonucu T hücre aktivasyonu da önemli ölçüde azalır) nedeniyle aktivasyonu sonucu viral enfeksiyonun neden olduğu karsinojenezdir (70). Bir başka teori ise bu tedavi sürecinde T hücrelerine karşı otoantikör gelişebileceğidir. Bir diğer hipotez primer malignitesi ile ilişkili olarak bahsedilen otoimmün hastalıklar ve lenfomaların da zemininde artmış B hücre aktivitesi sonucu artmış sekonder malignite riski de mevcuttur (70).

Aksoy ve arkadaşlarının 2011’de yayınladıkları derlemede literatürde rituksimab tedavisinden sonra bildirilen sekonder malignite (CD20 negatif lenfoma ve solid tümör) hastaları analiz edilmiş olup 26 hastanın verileri değerlendirildiğinde mevcut malignitenin progresyonu/yeni malignite gelişimine kadar geçen ortalama süre 5 ay olarak tanımlanmış; sıklık sırasına göre %27 hastada skuamöz ve Merkel hücreli karsinom, %20 hastada CD20 negatif lenfoma, %15 hastada Kaposi sarkomu saptanmış. Bu hastaların %69’u lenfoma, geri kalanı romatolojik-otoimmün hastalıklar nedeniyle rituksimab tedavisi almış. 26 hastadan 7’si monoterapi olarak, 6’sı pürin analogları ile kombinasyon şeklinde rituksimab tedavisi almış. Bu hastaların 19’unda yeni malignite gelişimi, geri kalanında mevcut malignitenin progresyonu görülmüş (70).

Fleury ve arkadaşlarının 2016’da yayınladıkları derlemede rituksimab ve malignite arasındaki ilişkiyi araştıran yeni tanı/relaps/progresif B hücreli NHL’yi ele alan 9 çalışma ve 4621 hasta incelenmiş, 73 aylık medyan takipte, rituksimab tedavisi uygulanan hastalar arasında ikinci primer malignite riskinde anlamlı bir artış görülmemiş. Bu çalışmada kadın/erkek oranı, NHL histolojik alt tipleri, rituksimab tedavisinin indüksiyon veya idamede kullanılması ve kümülatif rituksimab maruziyeti, ikinci primer malignite riski üzerine etkisiz olarak değerlendirilmiş (73).

4.2.5. B Hücre Deplesyonu, Disfonksiyonu ve Yenilenmesi

Rituksimab tedavisinin major yan etkisi, son rituksimab infüzyonu sonrası yaklaşık 6-9 ay boyunca devam eden B hücre deplesyonudur (8). Rituksimabın kesilmesini takiben B hücre yenilenme oranları çalışmalar arasında değişmektedir ve RA üzerine yapılan küçük bir çalışma, B hücre yenilenmesine kadar ortalama 8 aylık bir süre bildirmiştir (74). SLE ve AAV için rituksimab tedavisini takiben uzamış B hücresi deplesyonu rapor edilmiştir; çalışmaya dahil edilen toplam 37 hastanın %92’si siklofosfamid almış olup uzun süreli B hücresi tükenmesinin bir nedeni olarak siklofosfamid ve rituksimabın sinerjistik bir etkisinden şüphelenilmiştir (75).

B hücrelerinin tamamen tükenmesi rituksimab uygulamasının tedavi etkinliğinin temelini oluşturur (76). B hücresi ölçümlerinin çoğu dolaşımdaki B hücrelerine odaklanır ancak bu tüm B hücrelerinin yalnızca %2’sini oluşturur; bu ölçümler kemik iliği, dalak ve lenf nodlarındaki B hücre tükenmesi ve yenilenmesi açısından yeterince fikir vermez (77). Tek doz rituksimabın lenf nodlarındaki B hücre tükenmesinde etkili olmadığı ancak bu B hücrelerinin fenotipik ve işlevsel olarak değişiklik gösterdiği bir çalışmada gösterilmiştir (78). Bir başka çalışmada rituksimab tedavisi alan ve splenektomi yapılan otoimmün trombositopenili hastalarda dalaktaki B hücrelerinin azaldığı gösterilmiştir (79). Bu çalışmada ayrıca, özellikle dalak

Treg'lerinde ve tedavi başarısız olan hastalarda proinflamatuvar T hücrelerinde de değişiklik bulunmuştur (79).

B hücre tükenmesi tedaviyi takiben günler içinde meydana gelir ancak yenilenmesi tedavinin dozu ve süresi, altta yatan klinik durum, yaş gibi birçok faktöre bağlıdır (80). Lenfoma tedavisi sonrası B hücrelerinin tedavi öncesi seviyesine dönmesi ortalama 12 ay sonra gerçekleşmiş (81). Bu süre tedavi dozuna ve eş zamanlı tedavilere de bağlı olarak değişebilir. Rituksimab monoterapisi alan hastalarda, B hücre tükenmesi 6 aya kadar sürerken, KT ile kombine tedavi sonrası 18-24 aya kadar uzayabilir (82).

B hücre tükenmesi belirli koşullar altında azalmış antikör üretimi ile ilişkilendirilebilir (83). B hücrelerinin tükenme derecesi ve tükenen B hücre subtipleri değişkendir (84). Rituksimab tedavisi sonrası B hücre yenilenmesi sırasında switched bellek B hücrelerinin (IgD-CD27+) azaldığı, naif B hücrelerinin (IgD+CD27-) ise arttığı gözlenmiştir (85). Naif B hücrelerinin baskınlığının hipogamaglobulineminin süresini etkileyeceği düşünülmektedir (86). Aynı zamanda, B hücre yenilenmesi sırasında oluşan naif B hücrelerinin relapsı önleyen düzenleyici B hücrelerini içerebileceği düşünülmektedir (87). RA hastalarında yapılan bir çalışma, CD27+ bellek B hücrelerinin varlığı yanıtızlık ve erken nüks ile ilişkilendirilmiş olup bir başka çalışmada ise otoimmün vaskülit hastalarında tedavi sonrası 6 ayda CD27- naif B hücrelerinin saptanamaması daha yüksek nüks riski ile ilişkili bulunmuştur (87, 88). Lenfoproliferatif hastalıklar ve otoimmün hastalıklarda rituksimab tedavisi (monoterapi/kombinasyon) sonrası B hücre yenilenmesi sürecinde rituksimabın B hücreleri üzerine etkisi bellek B hücrelerinin azalması, naif B hücrelerin artması olarak tanımlanmış olup bu etki yüksek yanıt ve düşük nüks oranları ile ilişkili bulunmuştur.

B hücreli lenfoma hastalarında yapılan bir çalışmada rituksimab alan hastaların %8'inde geç başlangıçlı nötropeni görülmüş olup 6 aylık süre boyunca B hücre iyileşmesi ile nötrofil kaybı arasında SDF-1 (veya CXCL12) üzerinden bir ilişki olduğu söylenmiştir. Yüksek SDF-1 seviyeleri B hücre iyileşmesini kolaylaştırırken kemik iliğinden nötrofil salınımını geciktirdiği düşünülmektedir (39).

4.2.6. T Hücre İnaktivasyonu

Ritüksimabın tipik bir anti-B hücre ajanı olduğu bilinmesine rağmen rituksimab tedavisi sonrası T hücresine bağlı enfeksiyon (pneumocystis carini pnömonisi, multifokal lökoensefalopati ve HBV reaktivasyonu) (52, 89, 90) riskinde de artış olması muhtemel T fonksiyonları üzerine de etkili olabileceğini düşündürmektedir (91).

Stroonpinsky ve arkadaşlarının bir in vitro çalışmasında, T hücreleri üzerinde azalmış inflamatuvar sitokin üretimi (azalmış IFN- γ ve IL-2 sekresyonu) ve proliferasyon kapasitesi ile gösterilen azalmış yanıtı sebep olmuştur (91). OİH için rituksimab alan hastalarda sitokin üretiminde in vivo azalma bildiren önceki çalışmalarda, bunun B hücre tükenmesine bağlı T hücrelerine antijen sunumunun azalması yoluyla T hücre aktivasyonunun azalmasına neden olduğu düşünülmektedir (44, 92). Ancak rituksimabın T hücresi üzerinde B hücresinden bağımsız olarak da etkili olduğunu savunan görüşler de mevcuttur. B hücresi tükenmiş popülasyona rituksimabın eklenmesi hem CD4 hem CD8 T hücrelerinin aktivasyonunda önemli bir azalmaya yol açmıştır. Allojenik dendritik hücreler, CMV peptidi veya MAb CD3/CD28 ile poliklonal stimülasyon dahil çeşitli uyarılara T hücre yanıtı rituksimab varlığında zayıflamıştır (91). Bu durum rituksimabın sadece B hücrelerinin antijen sunumu ile ilişkili sekonder etkisinin ötesinde T hücrelerinin farklı uyarılara yanıtını/aktivasyonunu doğrudan azalttığı görüşünü desteklemektedir. Bu görüş ışığında, rituksimab tedavisi T hücresi inflamatuvar ve proliferatif kapasitesinde geçici ancak önemli bir azalma ile sonuçlanır (91). Çalışmalar, tedavi bitiminden sonraki ortalama 5 ay içinde T hücre aktivasyon kapasitesinin iyileştiğini ve buna bağlı enfeksiyon riskinin azaldığını göstermiştir (20, 91, 93).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Araştırma Protokolü

Araştırmamız tek merkezli retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan **i9-595-20** karar numarası ile 10.11.2020 tarihinde onay alınmıştır.

5.2. Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı içerisinde, 2014-2020 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran, potansiyel rituksimab tedavisi uygulanacak hematolojik hastalık tanıları (diffüz büyük B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma, primer mediastinal B hücreli lenfoma, foliküler lenfoma, kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma, marjinal zon lenfoma, immun trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi) ile kayıtlı hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya rezidüel malign hastalıkların sitopeniler üzerine etkilerini sınırlamak için malign hastalık tanılı, ilk basamak rituksimab monoterapisi ve kemoterapi ile kombine tedavi sonrası remisyona giren hastalar dahil edildi. Malign hastalık tanı grubunda ayrıca ilk basamak rituksimab (monoterapi/kombine) tedavisi sonrası nüks eden hastalar nükse kadar olan remisyon süresince değerlendirildi, aktif hastalık ile izlenen veya refrakter hastalar çalışmadan dışlandı. Benign hastalık tanılı hastalardan ilk basamak rituksimab tedavisi ile remisyona giren hasta sayısı oldukça kısıtlı olup bu gruba rituksimab tedavisi uygulanan yanıtli/refrakter ve verilerine ulaşılabilen tüm hastalar dahil edildi.

5.3. Hasta Verilerinin Toplanması

Rituksimab tedavisinin ilk doz uygulamasından itibaren ilk 2 dönem 3 aylık, sonraki 3 dönem 6 aylık, sonraki dönemler yıllık periyotlar olarak belirlendi. Takibimiz her hasta için tedavi başlangıcından itibaren günümüze; hemogram takiplerinin olduğu son tarihe kadar olan süreyi kapsamaktadır. Her bir rituksimab kürü için standart doz 375 mg/m² idi. Bu aralıklarda tam kan değerleri incelendi. Ayrıca rituksimab ilişkili diğer yan etkiler de değerlendirildi. Veri toplamada üniversitenin elektronik sistemi olan Avicenna kullanıldı.

Sitopeniler laboratuvar alt limitlerine göre belirlendi; lökopeni için $4,5 \times 10^9/L$; nötropeni için $1,8 \times 10^9/L$; lenfopeni için $1,5 \times 10^9/L$; trombositopeni için $150 \times 10^9/L$; anemi için kadınlarda 11,7 g/dL, erkeklerde 13,1 g/dL değerleri sınır kabul edildi. Sitopeniler Ulusal Kanser Enstitüsü-Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri'ne göre grade 1-4 hematolojik toksisite olarak derecelendirildi (Tablo 5.1). Tedavinin son doz uygulamasından itibaren devam eden sitopeni kalıcı, sonraki dönemlerde ortaya çıkan sitopeni ise yeni başlangıçlı sitopeni olarak tanımlandı.

Tablo 5.1. Sitopenilerin Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri'ne göre derecelendirilmesi

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Lökopeni	3000 - 4500/ μ L	2000 - 3000/ μ L	1000 - 2000/ μ L	<1000/ μ L
Lenfopeni	800 - 1500/ μ L	500 - 800/ μ L	200 - 500/ μ L	<200/ μ L
Nötropeni	1500 - 1800/ μ L	1000 - 1500/ μ L	500 - 1000/ μ L	<500/ μ L
Trombositopeni	75.000 - 150.000/ μ L	50.000 - 75.000/ μ L	25.000 - 50.000/ μ L	<25.000/ μ L
Anemi	10 - 11,7 (K)/13,1 (E) g/dL	8 - 10 g/dL	<8 g/dL	

5.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca, uç değerler ve çeyrekler arası aralık; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verildi. İki grup arasında karşılaştırma yapıldığında, normal dağılan sayısal değişkenler için Student's T-Testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanıldı. Üç ve daha fazla sayıda grubun karşılaştırılmasında varyans analizi kullanıldı. İki sürekli değişken arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İki'den fazla grup arasında karşılaştırma yapıldığında normal dağılmayan sayısal değişkenler için Kruskal Wallis Testi, kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi kullanıldı. İki'den fazla grupta, sayısal değişkenler arasında fark saptandığında, farkın kaynaklandığı grubun tepiti için Bonferroni düzeltmesi ile Mann Whitney U testi kullanılarak ikili karşılaştırmalar yapıldı. Sitopenilerin düzelme hızları ve hastalıksız sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Değişkenlerin sitopeni düzelme veya hastalık sağkalım hızları üzerinde fark oluşturup oluşturmadığı ise log rank testi kullanılarak

incelendi. Altı aydan uzun süreli rituksimab kullanımının sitopeni oluşumu ve diğer klinik parametrelere etkisi incelenerek odds ratio hesaplandı. $P<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

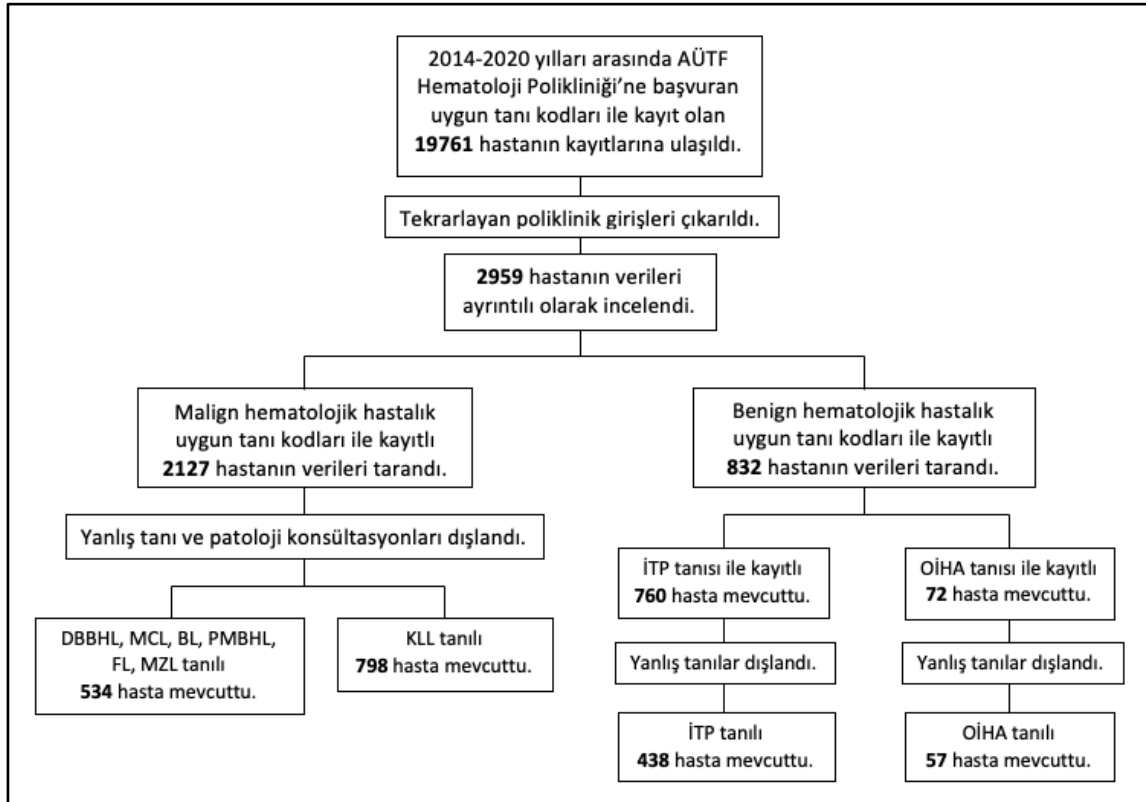


6. BULGULAR

2014-2020 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, rituksimabın standart tedavi/tedavilerden biri olduğu hematolojik malign ve benign hastalıkların (DBBHL, MHL, BL, PMBHL, FL, KLL, MZL, İTP ve OİHA) tanı kodları ile kaydedilen hastaların listesi hastane bilgi işlem sistemi üzerinden elde edildi.

Toplam 19761 hastanın kaydına ulaşıldı. Bu hasta listesinden tekrarlayan poliklinik girişleri çıkarıldı; toplam 2959 hastanın verileri tarandı. 2127 (%71,8) hasta malign hematolojik hastalık tanıları ile, 832 (%28,2) hasta ise benign hematolojik hastalık tanıları ile kayıtlı idi.

Sistemde kayıtlı tanı kodları ön tanı olarak sisteme girilmiş olması sebebiyle verileri ayrıntılı olarak taranan hastalardan malign hematolojik hastalık tanı kodları ile kayıtlı 795 hasta tanıları doğrulanamadığı için çalışmadan dışlandı. Yanlış tanıları dışlandıktan sonra toplam 1332 hasta DBBHL, MHL, BL, PMBHL, FL, KLL ve MZL tanıları ile malign hematolojik hastalık grubunda incelendi. Malign hasta grubunda incelenen 1332 hastanın 216'sı (%16,2) DBBHL, 66'sı (%4,9) MHL, 7'si (%0,5) BL, 11'i (%0,8) PMBHL, 80'i (%6) FL, 154'ü (%11,5) MZL, 798'i (%59,9) ise KLL tanılı idi (Şekil 6.1).



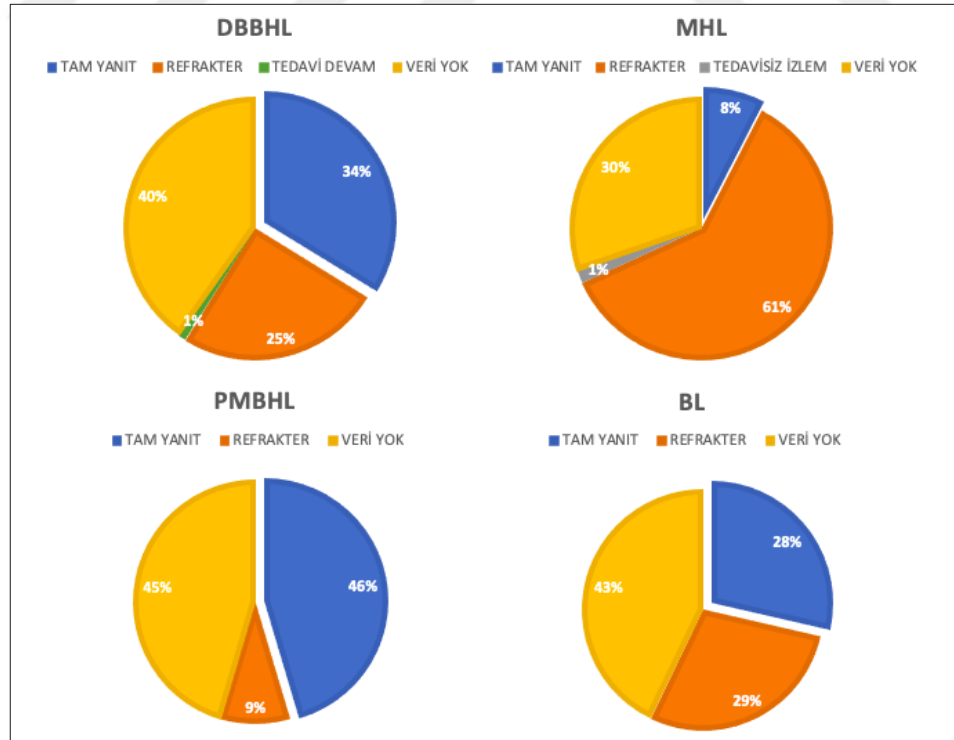
Şekil 6.1. Hasta seçim akış şeması

DBBHL tanılı 216 hasta incelenmiş olup bunlardan 87 (%40) hastanın tanı/tedavi/takip verilerine ulaşılamadı, 54 (%25) hasta refrakter hastalık sebebiyle çalışmadan dışlandı, 2 (%1) hastanın tedavisi aktif olarak devam etmesi sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi, ilk basamak rituksimab tedavisi sonrası remisyona giren 73 (%33) hasta dahil edildi. Çalışmamız için gerekli ve yeterli verisine ulaşılamayan 87 hastanın mevcut ulaşılabilen verileri değerlendirildiğinde; 12'sinde birinci basamak rituksimab ile kombine KT sonrası (kemoimmunoterapi) sonrası remisyon görülmüş olup takibinde nüks gelişmiştir. Buna göre DBBHL tanılı 216 hastanın 54'ünde (%25) refrakter hastalık, 85'inde (%34) ilk basamak rituksimab ile kemoimmunoterapi sonrası remisyon görülmüş; remisyona giren 85 hastanın ise 17'sinde (%20) nüks geliştiği gözlenmiştir (Şekil 6.2).

MHL tanılı 66 hasta arasında 20 (%30) hastanın verilerine ulaşılamadı, 40 (%61) hasta refrakter hastalık sebebiyle dışlandı, 1 (%1) hasta tedavisiz izlenmesi sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi, 5 (%8) uygun hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 6.2).

BL tanılı 7 hastadan 3'ünün (%43) verisine ulaşılamadı, 2'si (%28,5) refrakter hastalık sebebiyle dışlandı, 2 (%28,5) hasta bu grupta çalışmaya dahil edildi (Şekil 6.2).

PMBHL tanılı 11 hastanın 5'inin (%45,5) verilerine ulaşılamadı, 1'i (%9) refrakter hastalık sebebiyle dahil edilmedi, 5 (%45,5) hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 6.2).

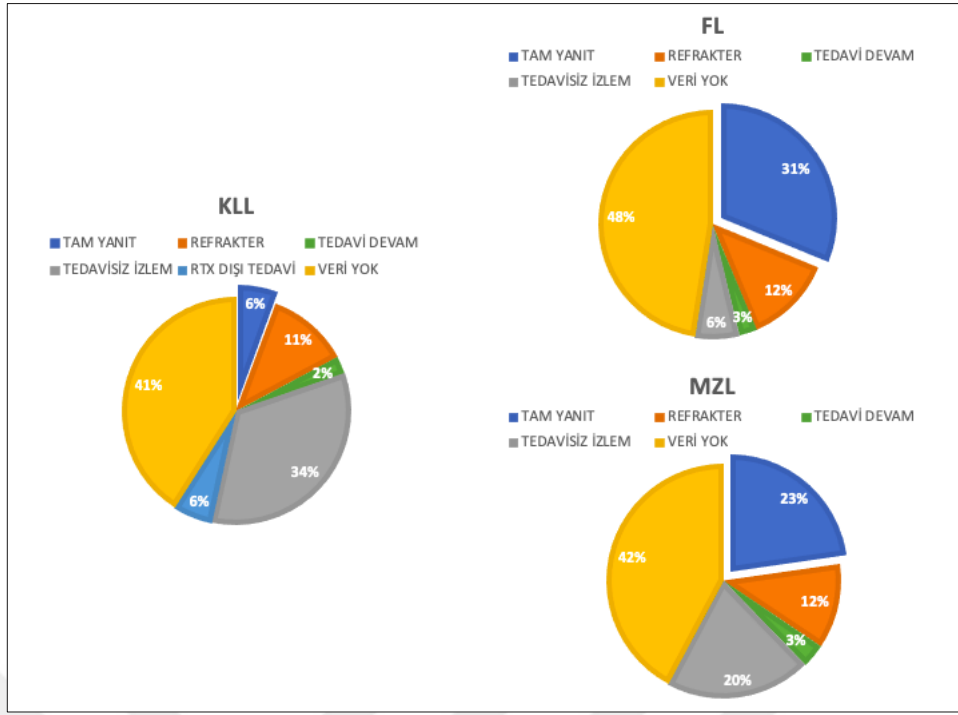


Şekil 6.2. Hastalık alt gruplarında hastalık seyrine göre dağılımsal grafikler 1

FL tanılı 80 hasta arasında 38 (%48) hastanın verisine ulaşılamadı, 10 (%12) hasta refrakter hastalık sebebiyle dışlandı, 2 (%3) hasta tedavisi aktif olarak devam etmesi ve 5 (%6) hasta tedavisiz izlenmesi sebebiyle dahil edilmedi, 25 (%31) hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 6.3).

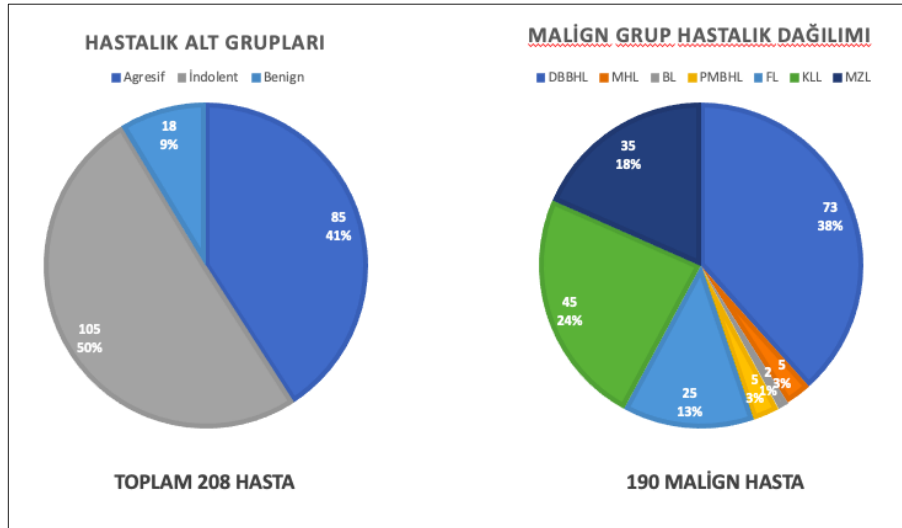
MZL tanılı 154 hasta arasında 65 (%42) hastanın verisine ulaşılamadı, 31 (%20) hasta tedavisiz izlendi, 18 (%12) hasta refrakter hastalık sebebiyle 5 (%3) hasta da tedavisi devam etmesi sebebiyle dışlandı, 35 (%23) hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 6.3).

KLL tanılı 798 hasta incelendi. 16 hastanın tanısı doğrulanamadı. 782 KLL tanılı hasta ayrıntılı değerlendirildi. 92 (%11) hasta rituksimab ile kombine KT almış olup refrakter hastalık sebebiyle çalışmamıza dahil edilmedi. 269 (%34) hasta tedavisiz izlendiği ve bu hastaların %10'unun takibinin ölümle sonuçlandığı görüldü. 20 (%2) hastanın tedavisi halen devam etmekte olup bu hastalardan yalnızca 9'unda rituksimab içeren rejimler ile tedavi başlandığı görüldü; bu hasta grubu çalışmaya dahil edilmedi. 45 (%6) hastanın rituksimab dışı tedaviler aldığı görüldü. 311 (%41) hastanın tanı/tedavi/takip verilerine ulaşılamadı. Çalışma için gerekli verilerine ulaşılamayan hastalardan tedavi verilerine ulaşılabilen 48'i rituksimab içeren tedavi rejimleri almış olup 12 hastanın takibinde relaps geliştiği ve bunların da 6'sının takibinin ölüm ile sonuçlandığı görüldü ancak relapsa kadar olan süreçteki verilerine ulaşılabilmesi sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi. Geri kalan birinci basamak rituksimab içeren tedavi ile remisyona giren 45 (%6) KLL hastası çalışmaya dahil edildi. Tedavi verilerine ulaşılabilen hastalar değerlendirildiğinde (n=519); toplam 194 (%37,3) hastaya rituksimab ile kombine tedavi, 56 (%10,7) hastaya ise rituksimab dışı tedavi uygulandığı, 269 (%51,8) hastanın tedavisiz izlendiği görüldü. Rituksimab alan toplam 194 hastanın 92'sinde (%47,4) refrakter hastalık nedeniyle ikinci basamak tedaviler uygulandığı, 57 (%29,3) hastanın ise remisyona girdiği görüldü; geri kalan hastaların verilerine ulaşılabilmesi sebebiyle tedavi yanıtı açısından değerlendirilemedi. Remisyona giren 57 hastanın 20'sinde (%35) relaps geliştiği ve bu hastalardan 9'unun (%15,7) takibinin ölümle sonuçlandığı görüldü. Bu veriler değerlendirildiğinde kohortumuzda hastaların yaklaşık yarısı tedavi endikasyonu olmaması sebebiyle tedavisiz izlenmiş olup tedavi endikasyonu olan hastaların da büyük bir kısmı rituksimab tedavisi almıştır. Rituksimab tedavisi uygulanan KLL hastalarının yaklaşık yarısı refrakter hastalık olarak izlenmiştir. Rituksimab ile remisyona giren KLL hastalarının yaklaşık üçte birinde relaps gelişmiştir (Şekil 6.3).



Şekil 6.3. Hastalık alt gruplarında hastalık seyrine göre dağılımsal grafikler 2

Toplam 208 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen 73 DBBHL, 5 MCL, 2 BL, 5 PMBHL olmak üzere toplam 85 hasta agresif malign hastalık, 25 FL, 45 KLL, 35 MZL olmak üzere toplam 105 hasta indolent malign hastalık, 18 hasta benign hastalık grubu olarak değerlendirildi. Tüm kohortun yalnızca %9'u benign gruptu. Malign hastaların büyük çoğunluğu ise DBBHL ve KLL hastalarıydı (Şekil 6.4).



Şekil 6.4. Hastalık alt gruplarına göre dağılım grafiği

Benign hematolojik hastalık (OİHA ve İTP) tanıları ile kayıtlı 832 hasta mevcut olup bunlardan 760 hasta İTP, 72 hasta OİHA tanısı ile kayıtlı idi. İTP tanı kodu ile kayıtlı 322 hastanın tanısı doğrulanamadı; bu hastaların genellikle trombositopeni etyolojisi açısından

değerlendirilmek üzere ön tanı olarak İTP tanısı ile kaydedildiği görüldü. Geri kalan 438 hastanın verileri ayrıntılı olarak incelendi. 15 hasta sekonder İTP olarak takip edilmiş olup çalışmaya dahil edilmedi. Sekonder nedenler arasında lenfoproliferatif ve romatolojik hastalıklar ile HCV enfeksiyonu görüldü. Geriye kalan 423 hasta primer İTP olarak değerlendirilmiş olup verilerine ulaşılabilirdi kadarıyla; 261 hasta rituksimab dışı tedaviler alması, 33 hasta tedavisiz izlenmesi, 31 hasta rituksimab tedavisi almış olmakla birlikte takip verilerine ulaşılabilirdi, 88 hasta ise hem tedavi ve hem takip verilerine ulaşılabilirdi sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi. Mevcut durumlar dışlandıktan sonra geri kalan rituksimab tedavisi almış ve verilerine ulaşılabilirdi 10 hasta çalışmaya dahil edildi. OİHA tanısı ile kayıtlı 72 hasta tarandı. 15 hastanın tanısı doğrulanamaması sebebiyle dışlandı. 4 hasta sekonder OİHA olup çalışmaya dahil edilmedi (Bu hastalar arasında rituksimab tedavisi alan yoktu). 29 hasta rituksimab dışı tedaviler alması ve 1 hasta tedavisiz izlenmesi sebebiyle dahil edilmedi. 23 hasta rituksimab tedavisi almış olup 8 hastanın tedavi ve takip verilerine ulaşıldı. Sonuç olarak verilerine ulaşılabilirdi, rituksimab tedavisi almış primer İTP tanılı 10 hasta, primer OİHA tanılı 8 hasta çalışmaya dahil edildi.

6.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniği'ne başvurmuş, dahil edilme kriterlerine uygun 208 hasta değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki yaşları 18-85 arasında değişmekte olup medyan yaş 57,3 (IQR, 49,1-65,2) idi (Tablo 6.1). Çalışmamızda kadın/erkek oranımız eşitti (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların temel özellikleri

Cinsiyet*	
Kadın	104 (50)
Erkek	104 (50)
Tanı yaşı⁺	57,3 (49,1-65,2) (18-85)

*n (%) ⁺ortanca (IQR) (min-max)

Çalışmaya dahil edilen malign hastalık grubundaki hastalar başlangıç klinik özellikleri açısından değerlendirildi. Tanı anında 179 hastanın evre ile ilgili verilerine ulaşıldı; 65 (%36,3) hasta erken evre (evre 1-2), 114 (%63,7) hasta ileri evre (evre 3-4) idi. Tanı anında toplam 190 hastanın kemik iliği biyopsi patolojilerine ulaşıldı; 70 (%36,8) hastada kemik iliği tutulumu mevcut iken 120 (%63,2) hastada kemik iliği tutulumu yoktu. Tanı anında B semptom bilgisine

ulaşılan 89 hastanın %46,1'inde (n=41) B semptomları mevcuttu. Ekstranodal organ tutulumu varlığı açısından 190 hastanın verisine ulaşıldı; hastaların %11,1'inde (n=21) ekstranodal organ tutulumu mevcuttu (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanısal klinik özellikleri

Tanı*	
DBBHL	73 (35,1)
MHL	5 (2,4)
BL	2 (1)
PMBHL	5 (2,4)
FL	25 (12)
KLL	45 (21,6)
MZL	35 (16,8)
İTP	10 (4,8)
OİHA	8 (3,8)
Evre* 179 hasta verisi	
Erken evre	65 (36,3)
İleri evre	114 (63,7)
Kemik iliği tutulumu* 190 hasta verisi	
Yok	120 (63,2)
Var	70 (36,8)
B semptomu* 89 hasta verisi	
Yok	48 (53,9)
Var	41 (46,1)
Dalak tutulumu* 190 hasta verisi	
Yok	175 (92,1)
Var	15 (7,9)
Ekstranodal organ tutulumu* 190 hasta verisi	
Yok	169 (88,9)
Var	21 (11,1)
Bulky kitle* 190 hasta verisi	
Yok	183 (96,3)
Var	7 (3,7)

Kısaltmalar: DBBHL, diffüz büyük B hücreli lenfoma; MHL, mantle hücreli lenfoma; BL, Burkitt lenfoma; PMBHL, primer mediastinal B hücreli lenfoma; FL, foliküler lenfoma; KLL, kronik lenfositik lösemi; MZL, marjinal zon lenfoma; İTP, immuntrombositopeni; OİHA, otoimmün hemolitik anemi

*n (%)

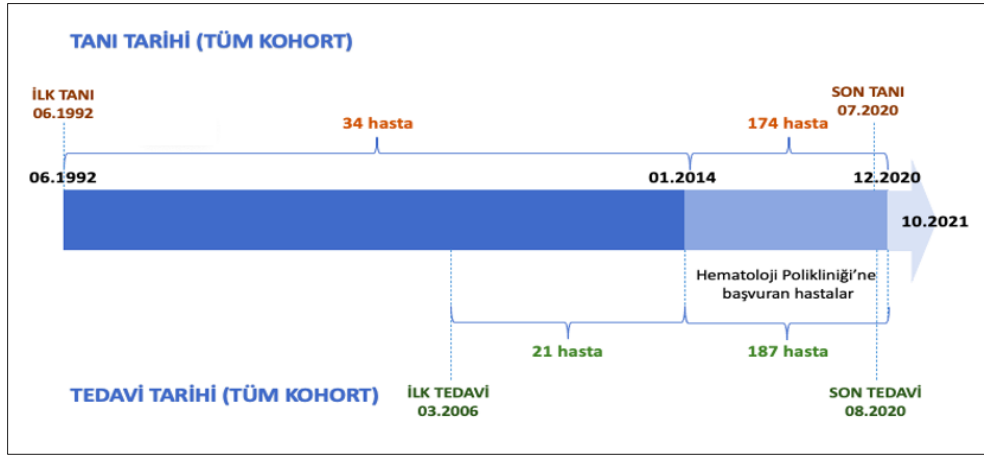
Çalışmaya dahil edilen hastaların aldıkları rituksimab doz sayısı 1-18 arasında değişmekte olup medyan doz sayısı 6 (IQR, 6-8) idi. Rituksimab tedavisi sonrasında intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavi bilgisine ulaşılabilen 190 hastanın %5,8'inde (n=11) IVIG replasmanı uygulandığı, enfeksiyon verilerine ulaşılabilen 169 hastanın %21,3'ünde (n=36) ciddi enfeksiyon, %18,9'unda (n=32) febril nötropeni (FEN) geliştiği görüldü (Tablo 6.3). Şekil 6.5'te de belirtildiği üzere 2014-2020 yılları arasında polikliniğe başvuran uygun tanı ile kayıtlı çalışmaya dahil edilen 208 hastanın 174'ü (%83,6) hasta yeni tanı almış; 34'ü ise 2014 tarihinden önce tanı alıp takibi 2014-2020 yılları arasında devam etmekte idi. Her hastanın tedavi başlangıcından itibaren 01.11.2021 tarihine kadar verileri kaydedildi. Toplam 34 (%17,9) hastada takip sırasında nüks gelişti. Tedavi başlangıcından itibaren takip süresince toplam 16 (%7,7) hastanın takibi ölümle sonuçlandı (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi ve prognostik özellikleri

Rituksimab doz sayısı⁺	6 (6-8) (1-18)
IVIG* 190 hasta verisi	
Yok	179 (94,2)
Var	11 (5,8)
Ciddi enfeksiyon* 169 hasta verisi	
Yok	133 (78,6)
Var	36 (21,3)
FEN* 169 hasta verisi	
Yok	137 (81)
Var	32 (18,9)
Nüks* 190 hasta verisi	
Yok	156 (82,1)
Var	34 (17,9)
Exitus* 208 hasta verisi	
Yok	192 (92,3)
Var	16 (7,7)

Kısaltmalar: IVIG, intravenöz immunglobulin; FEN, febril nötropeni

*n (%) ⁺ortanca (IQR) (min-max)



Şekil 6.5. Hastaların tanı, tedavi ve takip süreci

6.2. Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi

6.2.1. Lökopeni ve Lökopeni ile İlişkili Faktörler

Çalışmaya dahil edilen 208 hastanın tedavi öncesi başlangıç hemogram değerleri ile tedavi ve takip süresince hemogram verileri incelendi. Başlangıçta yalnızca 10 (%4,8) hastada grade 1 ve 1 (%0,5) hastada grade 2 lökopeni mevcuttu. Rituksimab içeren tedavi başlangıcından itibaren 1.dönemde (ilk 3 ayda) 206 hastanın hemogram verisi mevcut olup bu hastaların %71'inde (n=146) grade 1 ila 4 lökopeni; %34'ünde (n=70) grade 3-4 lökopeni olduğu görüldü. 2.dönemde (3-6.ay) 197 hastanın hemogram verisine ulaşılabildi; %67,6'sında (n=133) lökopeni mevcuttu; bunlardan %27'sinde (n=53) grade 3-4 lökopeni izlendi. 3.dönemde (6-12.ay) hemogram takibi olan 199 hastanın %49,2'sinde (n=98) grade 1 ila 4 lökopeni; bunların %8'inde (n=16) grade 3-4 lökopeni görüldü. 4.dönemde (12-18.ay) toplam 181 hastanın hemogram verisi mevcuttu; %27,2'sinde (n=49) lökopeni mevcut olup yalnızca 1 (%0,6) hastada grade 3 lökopeni görüldü; grade 4 lökopenik hasta izlenmedi. 5.dönemde (18-24.ay) hemogram takibi bulunan 155 hastanın %20,7'sinde (n=32) yalnızca grade 1-2 lökopeni izlendi; grade 3-4 lökopenik hasta izlenmedi. 6.dönemde (2-3.yıl) verisi mevcut olan 137 hastanın %13,1'inde grade 1-2 lökopeni mevcuttu; grade 3-4 lökopenik hasta görülmedi (Tablo 6.4). Total lökopeni oranları ardışık takip dönemleri boyunca azalarak seyretti. Tedavi öncesi hiçbir hastada grade 3-4 lökopeni mevcut değildi; tedavi sonrası hızla artarak tedavi başlangıcından itibaren 1.dönemde (ilk 3 ay) %34'ünde grade 3-4 lökopeni görüldü; 5.dönemden (18-24.ay) itibaren grade 3-4 lökopeni görülmedi (Tablo 6.4 ve 6.5). En son 4.dönemde (12-18.ay) yalnızca 1 (%0,6) hastada grade 3 lökopeni mevcuttu (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Dönemlere göre lökopeni oranları 1

Lökopeni, n (%)	Bazal (n=208)	İlk 3 ay (n=206)	3-6.ay (n=197)	6-12.ay (n=199)	12-18.ay (n=181)	18-24.ay (n=155)	2-3.yıl (n=137)
Grade 1	10 (4,8)	48 (23,3)	49 (24,9)	57 (28,6)	41 (22,7)	28 (18,1)	15 (10,9)
Grade 2	1 (0,5)	28 (13,6)	31 (15,7)	25 (12,6)	7 (3,9)	4 (2,6)	3 (2,2)
Grade 3		41 (19,9)	33 (16,8)	12 (6)	1 (0,6)		
Grade 4		29 (14,1)	20 (10,2)	4 (2)			

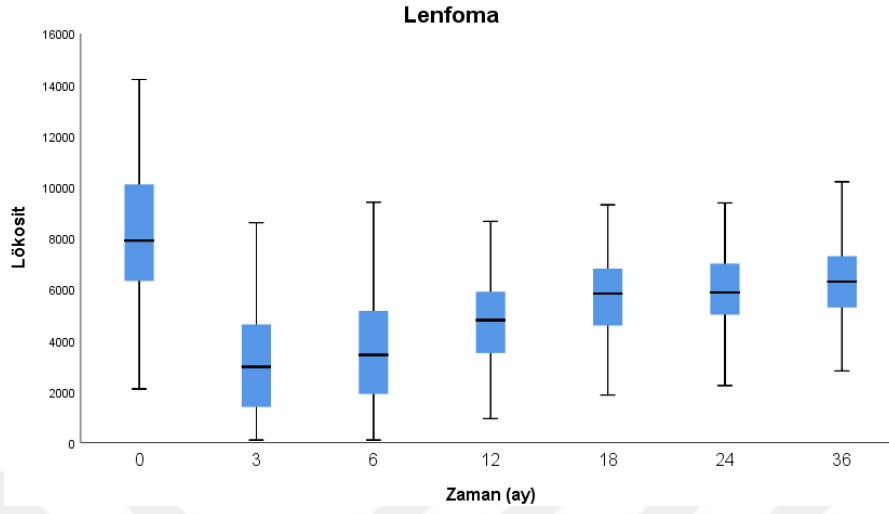
Tablo 6.5. Dönemlere göre lökopeni oranları 2

Lökopeni, n (%)	3-4.yıl (n=87)	4-5.yıl (n=59)	5-6.yıl (n=34)	6-7.yıl (n=20)	7-8.yıl (n=9)	8-9.yıl (n=7)	9-10.yıl (n=3)
Grade 1	7 (8)	7 (11,9)	4 (11,8)	3 (15)	1 (11,1)	1 (14,3)	1 (33,3)
Grade 2	1 (1,1)				1 (11,1)		
Grade 3							
Grade 4							

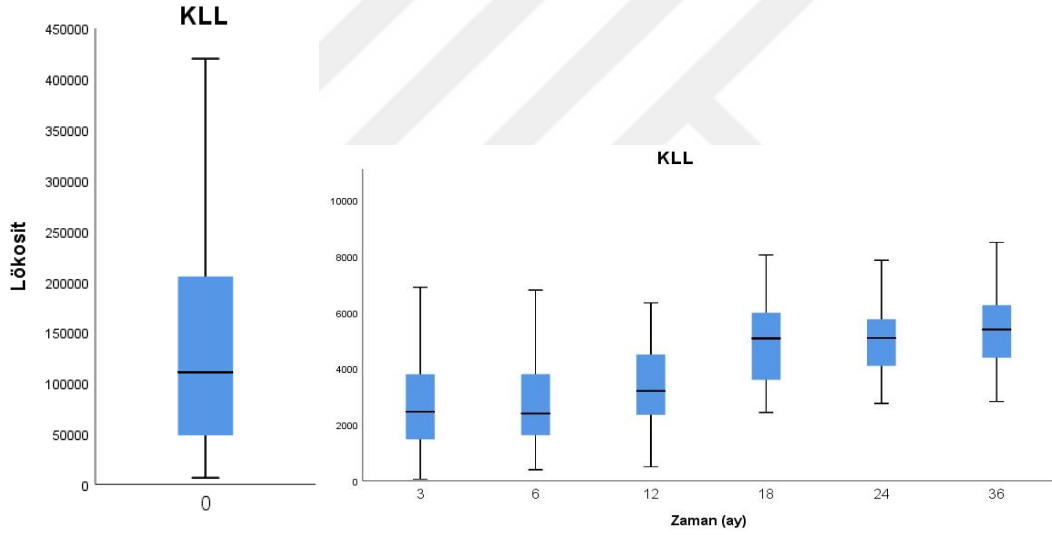
Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıç lökosit sayıları ve tedavi başlangıcından itibaren 3 yıllık takip boyunca lökosit sayılarının seyrini malign ve benign hastalık alt gruplarına göre değerlendirildi. Malign hastalık grubunda hastaların bazal lökosit ve lenfosit sayıları açısından lenfoma ve KLL hastaları arasında belirgin fark olması sebebiyle lökosit ve lenfosit sayılarının takibi malign hastalık grubu için lenfoma ve KLL olarak iki farklı grupta değerlendirildi. Lenfoma grubu için başlangıçta tedavi öncesi lökosit medyan değeri yaklaşık $8 \times 10^9/L$ düzeyinde izlendi, takip eden ilk dönemde (ilk 3 ay) belirgin bir düşüş görülmüş olup medyan değeri grade 2 lökopeni düzeyinde izlendi. 2.dönemde (3-6.ay) medyan grade 1 düzeyinde lökopeni devam ettiği görüldü. 3.dönemden (6-12.ay) itibaren lökosit medyan değeri normal aralıklarda izlenmiş olup medyan lökosit sayıları takip eden dönemlerde artarak seyrettiği görüldü. 6.dönemde (2-3.yıl) medyan lökosit değeri normal aralıklarda ancak bazal değere göre daha düşük bulundu; medyan $6 \times 10^9/L$ civarında izlendi. KLL grubunda başlangıçta tedavi öncesi lökosit medyan değeri yaklaşık $110 \times 10^9/L$ olup tedavi başlangıcından itibaren ilk 2 dönem (ilk 6 ay) grade 2, 3.dönem (6-12.ay) medyan grade 1 düzeyinde lökopeni devam ettiği görüldü. 4.dönemden (12-18.ay) itibaren lökosit medyan değeri normal aralıklarda izlenmiş olup takip eden 2. ve 3.yılda medyan lökosit sayısı $5 \times 10^9/L$ civarında izlendi. Benign hasta grubunda ise başlangıç lökosit medyan değeri $9 \times 10^9/L$ civarında olup takip eden dönemlerde başlangıca göre düşüş olmakla birlikte medyan değerleri lökopenik sınırların üzerinde seyrettiği

görüldü. 6.dönemde (2-3.yıl) medyan lökosit değerinin başlangıçtaki bazal lökosit medyan değerine ulaştığı görüldü (Şekil 6.6).

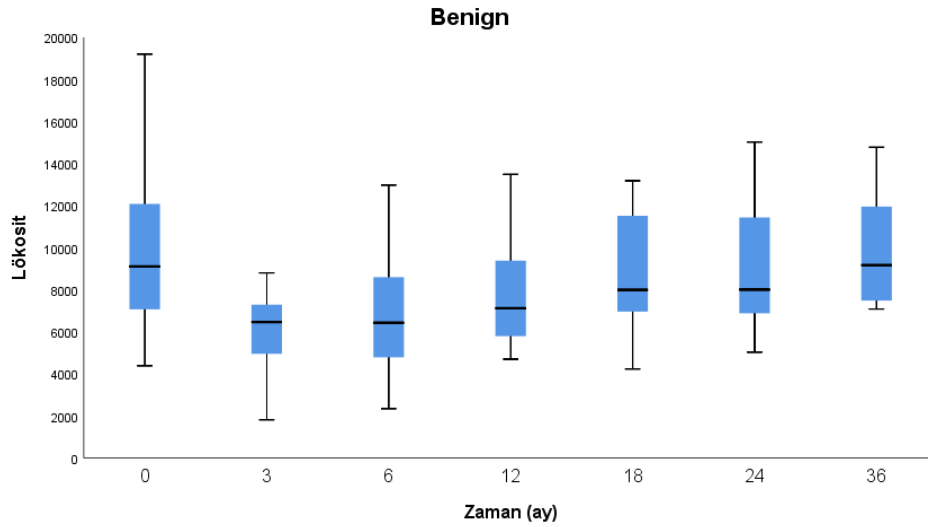
a.



b.



c.



Şekil 6.6. Hastalık alt gruplarında dönemlere göre lökosit sayıları; (a) lenfoma alt grubunda, (b) KLL alt grubunda, (c) benign hastalık alt grubunda lökosit sayıları

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar dönemlere göre sitopeni düzeyleri ve oranları ile değerlendirildi. Ayrıca malign hasta grubunda sitopeni süreleri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi; bu analizlere hasta sayısının yeterli olmaması sebebiyle benign hasta grubu dahil edilmedi.

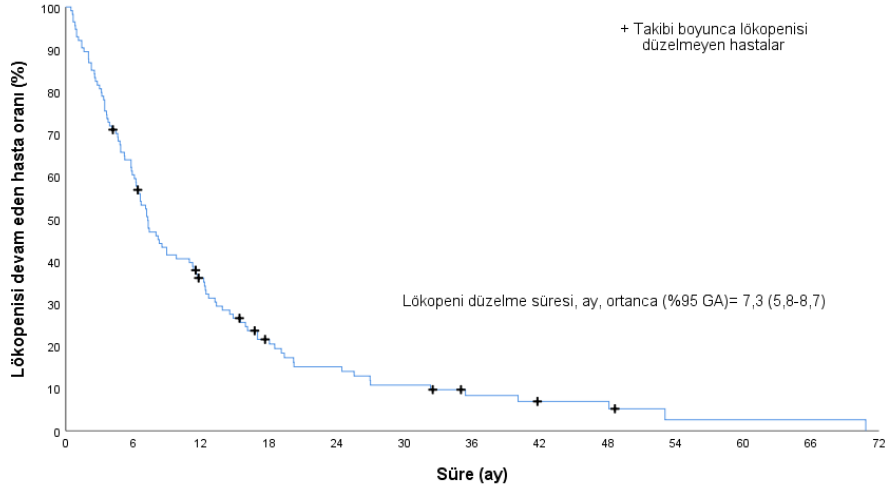
Malign gruptaki hastaların tedavileri tamamlandıktan sonraki takip süresince toplam 114 (%54,8) hastada herhangi bir zamanda lökopeni mevcuttu. Lökopeni süresi medyan 7,2 ay (IQR, 3,6-15) olup en kısa 15 gün en uzun 70,8 ay olduğu görüldü (Tablo 6.6). Lökopeni düzelme süresi ise medyan 7,3 ay (IQR, 5,8-8,7) olarak izlendi (Şekil 6.7). 11 hastada ise takibi süresince düzelme görülmedi. Takibi süresince lökopenisi düzelmeyen 11 hastanın medyan lökopeni süresi 16,7 ay (IQR, 11,5-35) olarak görüldü (Tablo 6.7).

Tablo 6.6. Tedavi tamamlandıktan sonra sitopenik hastaların sayıları ve sitopeni süreleri

	Sitopeni gözlenen hasta sayısı (n)	Son kontrolünde halen sitopenik olan hasta sayısı (n)	Sitopeni süresi, ay, ortanca (IQR)	Sitopeni süresi, ay, min-max
Lökopeni	114	11	7,2 (3,6-15)	0,5-70,8
Lenfopeni	141	38	14,2 (6,6-25,9)	0,7-104,2
Nötropeni	94	2	4,4 (2-7,5)	0,3-35,4
Trombositopeni	61	24	10,6 (4,9-28,7)	0,5-93,7
Anemi	80	17	6,2 (3,5-13,9)	0,7-93,7

Tablo 6.7. Tedavi tamamlandıktan sonra takip süresince sitopenisi düzelmeyen hastaların sayıları ve sitopeni süreleri

	Sitopenisi düzelmeyenler (n)	Sitopeni süresi, ay, ortanca (IQR)	Sitopeni süresi, ay, min-max
Lökopeni	11	16,7 (11,5-35)	4,2-48,6
Lenfopeni	38	27,5 (12,6-42,8)	3-104,2
Nötropeni	2	18,3	4,2-32,5
Trombositopeni	24	23,9 (9,9-34,9)	4,4-93,7
Anemi	17	18,9 (10,1-51,8)	4,8-93,7



Şekil 6.7. Malign hasta grubunda tedavi tamamlandıktan sonra lökopeni düzelme hızı

6.2.2. Lenfopeni ve Lenfopeni ile İlişkili Faktörler

Çalışmaya dahil edilen 208 hastanın 63'ü (%30,4) başlangıçta lenfopenik izlendi; bu hastalardan 51'i (%24,6) grade 1 lenfopenik iken sadece 6'sında (%2,9) grade 3-4 lenfopeni mevcuttu. Tedavi başlangıcından itibaren 1.dönemde (ilk 3 ay) toplam 206 hastadan %85,5'inde (n=175) grade 1 ila 4 lenfopeni; %39'unda (n=80) grade 3-4 lenfopeni mevcuttu. Takip eden 2.dönemde (3-6.ay) 197 hastadan %82,1'inde (n=161) lenfopeni mevcut olup %28,5'inde (n=56) grade 3-4 lenfopeni görüldü. 3.dönemde (6-12.ay) 199 hastanın %70,2'sinde (n=139) lenfopeni mevcuttu; bunlardan %10,6'sında (n=21) grade 3-4 lenfopeni izlendi. 4.dönemde (12-18.ay) hemogram takibi olan 181 hastanın %54,2'sinde (n=98) grade 1 ila 4 lenfopeni; bunlarında 3 (%1,7) hastada grade 3 lenfopeni görüldü; grade 4 lenfopenik hasta izlenmedi. 5.dönemde (18-24.ay) ise 63 (%38,7) hastada grade 1-2 lenfopeni mevcuttu; grade 3-4 lenfopenik hasta görölmedi. 6.dönemde (2-3.yıl) 137 hastanın %34,3'ünde lenfopeni mevcut olup yalnızca 1 (%0,7) hastada grade 3 lenfopeni görüldü; grade 4 lenfopenik hasta izlenmedi (Tablo 6.8). Total lenfopeni oranları ardışık takip dönemleri boyunca azalarak seyretti. Grade 3-4 lenfopeni tedavi öncesi %2,9 olup tedavi sonrası hızla artarak tedavi başlangıcından itibaren 1.dönemde %39 olarak görüldü; 5.dönemden (18-24.ay) itibaren grade 4 lenfopeni görölmedi. Grade 3 lenfopeni ise en son 6.yılda yalnızca 1 hastada görüldü (Tablo 6.9).

Tablo 6.8. Dönemlere göre lenfopeni oranları 1

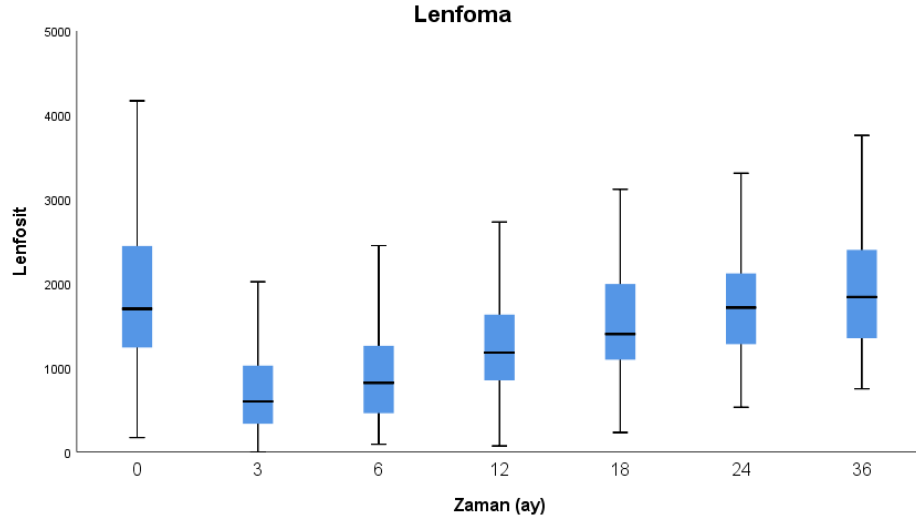
Lenfopeni, n (%)	Bazal (n=208)	İlk 3 ay (n=206)	3-6.ay (n=197)	6-12.ay (n=199)	12-18.ay (n=181)	18-24.ay (n=155)	2-3.yıl (n=137)
Grade 1	51 (24,6)	49 (23,9)	65 (33,2)	86 (43,4)	78 (43,1)	53 (34,2)	43 (31,4)
Grade 2	6 (2,9)	46 (22,4)	40 (20,4)	32 (16,2)	17 (9,4)	7 (4,5)	3 (2,2)
Grade 3	5 (2,4)	57 (27,8)	44 (22,4)	19 (9,6)	3 (1,7)		1 (0,7)
Grade 4	1 (0,5)	23 (11,2)	12 (6,1)	2 (1)			

Tablo 6.9. Dönemlere göre lenfopeni oranları 2

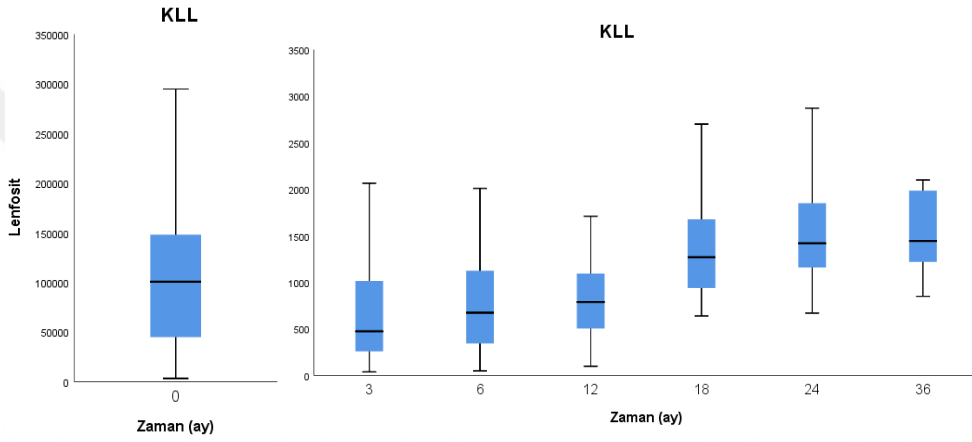
Lenfopeni, n (%)	3-4.yıl (n=87)	4-5.yıl (n=59)	5-6.yıl (n=34)	6-7.yıl (n=20)	7-8.yıl (n=9)	8-9.yıl (n=7)	9-10.yıl (n=3)
Grade 1	21 (24,1)	14 (23,7)	6 (17,6)	5 (25)	3 (3,33)	1 (14,3)	1 (33,3)
Grade 2	2 (2,3)	2 (3,4)				1 (14,3)	
Grade 3	2 (2,3)		1 (2,9)				
Grade 4							

Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıç lenfosit sayıları ve tedavi başlangıcından itibaren 3 yıllık takip boyunca lenfosit sayılarının seyrini malign ve benign hastalık gruplarına göre değerlendirdik. Malign hastalık grubunda hastaların bazal lökosit ve lenfosit sayıları açısından lenfoma ve KLL hastaları arasında belirgin fark olması sebebiyle lökosit ve lenfosit sayılarının takibi malign hastalık grubu için lenfoma ve KLL olarak iki farklı grupta değerlendirildi. Lenfoma grubu için başlangıçta tedavi öncesi lenfosit medyan değeri yaklaşık $1,8 \times 10^9/L$ olup takip eden ilk dönemde (ilk 3 ay) belirgin bir düşüş görülmüş olup medyan değeri grade 2 lenfopeni düzeyinde izlendi. Takip eden 4.döneme (12-18.ay) kadar medyan grade 1 düzeyinde lenfopeni devam ettiği görüldü. 5.dönemden (18-24.ay) itibaren lenfosit medyan değeri normal aralıklarda izlenmiş olup medyan lenfosit sayıları başlangıçtaki bazal medyan değerine ulaştığı görüldü. KLL grubunda başlangıçta tedavi öncesi lenfosit medyan değeri yaklaşık $100 \times 10^9/L$ olup tedavi başlangıcından itibaren ilk 3 dönem (ilk 1 yıl) medyan grade 2 düzeyinde lenfopeni görüldü. 4.dönemde (12-18.ay) lenfopeninin grade 1 düzeyinde devam ettiği görülmüş olup 5.dönemden (18-24.ay) itibaren medyan lenfosit değeri normal aralıklarda izlendi; medyan lenfosit değeri $1,5 \times 10^9/L$ civarında izlendi. Benign hasta grubunda ise başlangıç lenfosit medyan değeri $2 \times 10^9/L$ civarında olup takip eden ilk dönemde (ilk 3 ay) başlangıçta medyan grade 1 düzeyinde lenfopeni görülmüş olup takip eden dönemlerde medyan lenfosit değerleri $2 \times 10^9/L$ - $3 \times 10^9/L$ arasında seyrettiği görüldü (Şekil 6.8).

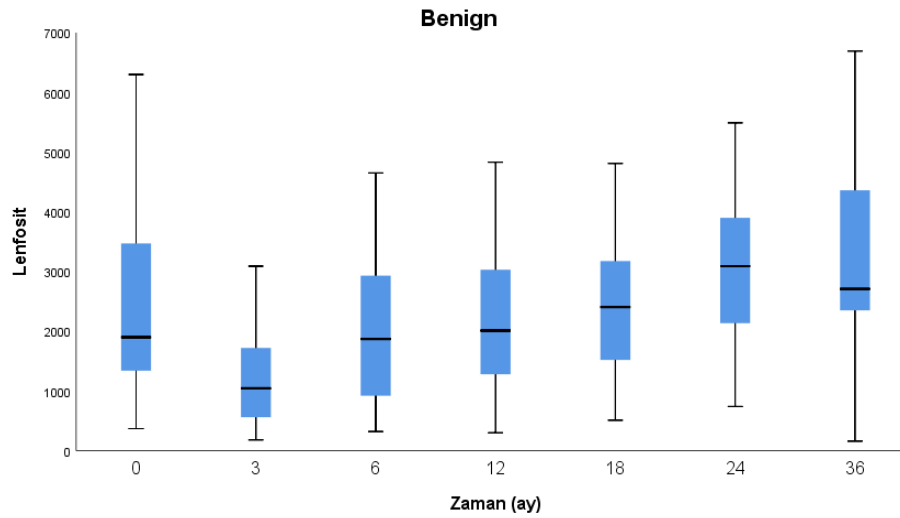
a.



b.



c.

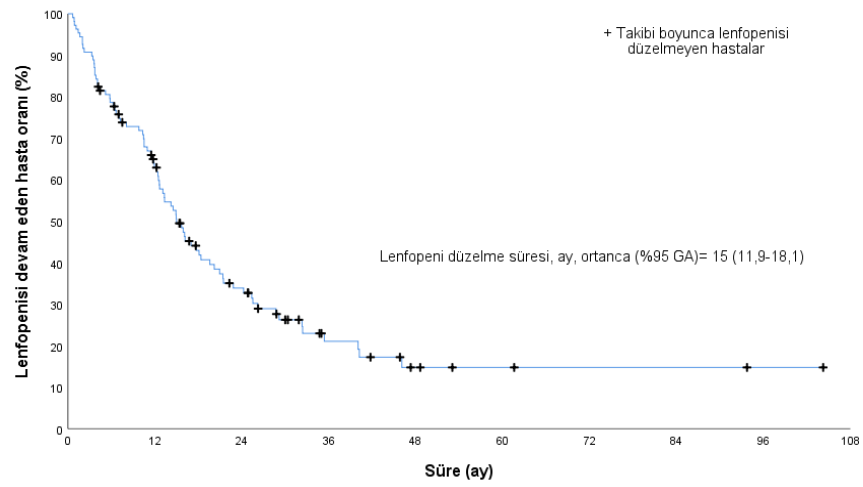


Şekil 6.8. Hastalık alt gruplarında dönemlere göre lenfosit sayıları; (a) lenfoma grubunda, (b) KLL grubunda, (c) benign hastalık grubunda lenfosit sayıları

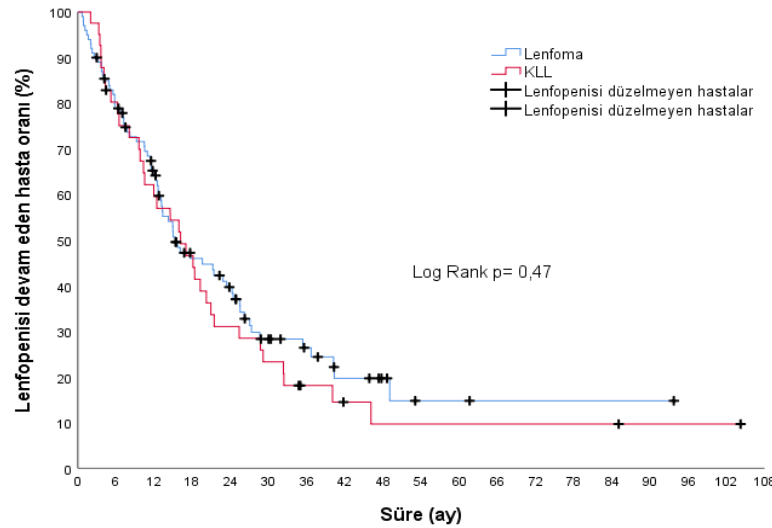
Malign hastalık alt grup analizleri sonucu malign gruptaki hastaların tedavileri tamamlandıktan sonraki takip süresince toplam 141 (%67,7) hastada herhangi bir zamanda

lenfopeni mevcuttu. Lenfopeni süresi medyan 14,2 ay (IQR, 6,6-25,9) olup en kısa 20 gün en uzun 104,2 ay olduğu görüldü. 38 hastada ise takibi süresince düzelme görülmedi (Tablo 6.6). Lenfopenisi düzelmeyen 38 hastanın medyan lenfopeni süresi 27,5 ay (IQR, 12,6-42,8) olarak görüldü (Tablo 6.7).

Lenfopeni medyan düzelme süresi 15 ay (IQR, 11,9-18,1) olarak izlendi. Yaklaşık 48.aya kadar lenfopenik hasta oranı azalarak seyretti; yaklaşık 2 ila 9.yıllar arasında sabit kaldı. 9 yıla kadar uzayan lenfopeni görüldü (Şekil 6.9). Lenfoma ve KLL alt grupları karşılaştırmalı değerlendirildiğinde her iki grup lenfopeni düzelme süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,47$) (Şekil 6.10).



Şekil 6.9. Malign hasta grubunda tedavi tamamlandıktan sonra lenfopeni düzelme hızı



Şekil 6.10. Tedavi tamamlandıktan sonra lenfopeni düzelme hızlarının lenfoma ve KLL alt gruplarında değerlendirilmesi

Bu çalışmada malign hasta alt grubuna dahil 190 hasta için sırasıyla 12 aydan ve 24 aydan daha uzun süren lenfopeni gelişiminde etkili olabilecek faktörleri (hastaların tedavi öncesi bazal özellikleri ile hastalık ve tedavi ile ilgili faktörler) ve lenfopeni ile ilişkisi olabilecek sonuçları değerlendirildi.

Lenfopenisi 12 aydan uzun süren hasta sayısı 82 (%58,1), 12 ay veya daha kısa süren hasta sayısı ise 59 (%41,8) olup her iki grup lenfopeni süresi ile ilişkili olabilecek bazal özellikleri açısından karşılaştırıldı. Uzun süreli (>12 ay) lenfopeni grubunda medyan yaş 61 (IQR, 51,5-67,1) iken kısa süreli ($\leq$ 12 ay) lenfopeni grubunda 57,3 (IQR, 48,1-67,4) idi; uzun süreli lenfopeni grubundaki hastaların %52,4'ü (n=43) erkek iken kısa süreli lenfopeni grubunda %52,5'i (n=31) erkek idi; yaş ve cinsiyet açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,36; p=0,99). Uzun süreli lenfopeni grubunda hastaların %30,5'i (n=18), diğer grupta ise hastaların %28'i (n=23) KLL tanılı idi; hastalık alt grupları yönünden her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,75). Tanı anında kemik iliği tutulumu, hastalık evresi, dalak tutulumu, ektranodal organ tutulumu, bulky kitle varlığı, intratekal tedavi/radyoterapi gibi ek tedaviler açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Uzun süreli lenfopeni grubunda hastaların %68,8'i (n=53) ileri evre iken diğer grupta hastaların %66,1'inin (n=37) ileri evre hastalık ile tanı aldığı görüldü; iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,74). Uzun süreli lenfopenisi olan hastaların %67,6'sında başlangıçta B semptomu görülmemiş iken diğer gruptaki hastaların %59,3'ünde başlangıçta B semptomu mevcuttu; B semptomu kısa süreli lenfopeni grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yaygın olarak bulundu (p=0,05). Her iki grupta da medyan rituksimab doz sayıları 6 (IQR, 6-8) idi; iki grup arasında rituksimab doz sayısı açısından anlamlı fark yoktu (p=0,58). İki grup arasında başlangıç lenfosit değerleri de dahil olmak üzere başlangıç hemogram değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Uzun süreli lenfopeni grubunda hastaların %14,6'sında (n=12) nüks gelişmiş iken diğer gruptaki hastaların %23,7'sinde (n=14) nüks geliştiği görüldü; nüks oranları açısından anlamlı fark yoktu (p=0,17). Uzun süreli lenfopeni grubunda 3 (%3,7) hastanın takibi ölümle sonuçlanmış olup diğer grupta 12 (%20,3) hastada ölüm görüldü; iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,002) (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. 12 aydan daha uzun süren lenfopeni ile ilişkili olabilecek faktörler ve lenfopeni ilişkili sonuçları

	Diğer (n=59)	Lenfopeni>12 ay (n=82)	p değeri
Cinsiyet*			0,99
Kadın	28 (47,5)	39 (47,6)	
Erkek	31 (52,5)	43 (52,4)	
Aktif sigara*,94 hasta verisi	5 (12,2)	10 (18,9)	0,38
Sigara öyküsü*,94 hasta verisi	13 (31,7)	17 (32,1)	0,97
Tanı yaşı ⁺	57,3 (48,1-67,4)	61 (51,5-67,1)	0,36
Primer Hastalık*			0,75
Lenfoma	41 (69,5)	59 (72)	
KLL	18 (30,5)	23 (28)	
Evre*			0,74
Erken	19 (33,9)	24 (31,2)	
İleri	37 (66,1)	53 (68,8)	
Tanıda Kİ tutulumu*			0,62
Yok	35 (59,3)	52 (63,4)	
Var	24 (40,7)	30 (36,6)	
B semptom varlığı*,60 hasta verisi			0,050
Yok	11 (42,3)	23 (67,6)	
Var	15 (57,7)	11 (32,4)	
Dalak tutulumu*			1,00
Yok	55 (93,2)	76 (92,7)	
Var	4 (6,8)	6 (7,3)	
Ekstranodal organ tutulumu*			0,88
Yok	53 (89,8)	73 (89)	
Var	6 (10,2)	9 (11)	
Bulky kitle*			1,00
Yok	57 (96,6)	80 (97,6)	
Var	2 (3,4)	2 (2,4)	
RTX doz sayısı⁺	6 (6-8) (1-18)	6 (6-8) (2-16)	0,58
İT tedavi*			0,13
Yok	54 (91,5)	80 (97,6)	
Var	5 (8,5)	2 (2,4)	
RT*			1,00
Yok	55 (93,2)	76 (92,7)	
Var	4 (6,8)	6 (7,3)	
Nüks*			0,17
Yok	45 (76,3)	70 (85,4)	
Var	14 (23,7)	12 (14,6)	
Exitus*			0,002
Yok	47 (79,7)	79 (96,3)	
Var	12 (20,3)	3 (3,7)	
Lökosit sayısı⁺	9100 (6750-52720) ¹	9450 (6380-25950) ¹	0,59
Nötrofil sayısı⁺	4840 (3250-7000) ¹	4380 (2835-7315) ¹	0,61
Lenfosit sayısı⁺	2080 (1570-48350) ¹	1700 (1125-10730) ¹	0,072
Trombosit sayısı⁺	202 (142-291) ²	196 (126-250) ²	0,39
Hb düzeyi⁺	12,3 (10,1-14) ³	12,5 (11-13,9) ³	0,94

Kısaltmalar: Hb, hemoglobin

*n (%) ⁺ortanca (IQR) (min-max), ¹Lökosit, lenfosit ve nötrofil / μ L ²Trombosit $\times 10^9$ /L ³Hb g/dL

Lenfopenisi 24 aydan uzun süren hasta sayısı 42 (%29,7), 24 ay veya daha kısa süren hasta sayısı 99 (%70,2) olup her iki grup lenfopeni süresi ile ilişkili olabilecek bazal özellikleri açısından karşılaştırıldı. Uzun süreli (>24 ay) lenfopeni grubunda medyan yaş 60 (IQR, 47,9-65,4) iken kısa süreli ($\leq$ 24 ay) lenfopeni grubunda 60,2 (51,1-67,9) idi; uzun süreli lenfopeni grubundaki hastaların %64,3'ü (n=27) erkek iken kısa süreli lenfopeni grubunda %52,5'i (n=52) kadın idi; yaş ve cinsiyet açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,47; p=0,068). Uzun süreli lenfopeni grubunda hastaların %28,6'sı (n=12), diğer grupta ise hastaların %29,3'ü (n=29) KLL tanılı idi; hastalık alt grupları yönünden her iki arasında anlamlı fark yoktu (p=0,93). Tanı anında kemik iliği tutulumu, hastalık evresi, dalak tutulumu, B semptom varlığı, ektranodal organ tutulumu, bulky kitle varlığı, intratekal tedavi/radyoterapi gibi ek tedaviler açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Uzun süreli lenfopeni grubunda hastaların %66,7'si (n=26) ileri evre iken diğer grupta hastaların %68,1'inin (n=64) ileri evre hastalık ile tanı aldığı görüldü; iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,87). Her iki grupta da medyan rituksimab doz sayıları 6 (IQR, 6-8) idi; iki grup arasında rituksimab doz sayısı açısından anlamlı fark yoktu (p=0,33). İki grup arasında başlangıç lenfosit değerleri de dahil olmak üzere başlangıç hemogram değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Uzun süreli lenfopeni grubunda hastaların %19'unda (n=8) nüks gelişmiş iken diğer gruptaki hastaların %18,2'sinde (n=18) nüks geliştiği görüldü; nüks oranları açısından anlamlı fark yoktu (p=0,90). Uzun süreli lenfopeni grubunda 2 (%4,8) hastada takibi süresince ölüm görülmüş olup diğer grupta 13 (%13,1) hastada ölüm görüldü; iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,23). Hastaların bazal özellikleri, hastalık ilişkili faktörler ve rituksimab medyan doz sayıları ile uzun süreli lenfopeni (>24 ay) arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Uzun süreli lenfopeninin nüks ve genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. 24 aydan daha uzun süren lenfopeni ile ilişkili olabilecek faktörler ve lenfopeni ilişkili sonuçları

	Diğer (n=99)	Lenfopeni>24ay (n=42)	p değeri
Cinsiyet*			0,068
Kadın	52 (52,5)	15 (35,7)	
Erkek	47 (47,5)	27 (64,3)	
Aktif sigara*,94 hasta verisi	9 (13)	6 (24)	0,22
Sigara öyküsü*,94 hasta verisi	20 (29)	10 (40)	0,31
Tanı yaşı⁺	60,2 (51,1-67,9)	60 (47,9-65,4)	0,47
Primer Hastalık*			0,93
Lenfoma	70 (70,7)	30 (71,4)	
KLL	29 (29,3)	12 (28,6)	
Evre*			0,87
Erken	30 (31,9)	13 (33,3)	
İleri	64 (68,1)	26 (66,7)	
Tanıda Kİ tutulumu*			0,47
Yok	63 (63,6)	24 (57,1)	
Var	36 (36,4)	18 (42,9)	
B semptom varlığı*,60 hasta verisi			0,43
Yok	23 (53,5)	11 (64,7)	
Var	20 (46,5)	6 (35,3)	
Dalak tutulumu*			0,065
Yok	95 (96)	36 (85,7)	
Var	4 (4)	6 (14,3)	
Ekstranodal organ tutulumu*			0,77
Yok	89 (89,9)	37 (88,1)	
Var	10 (10,1)	5 (11,9)	
Bulky kitle*			1,00
Yok	96 (97)	41 (97,6)	
Var	3 (3)	1 (1,4)	
RTX doz sayısı⁺	6 (6-8) (1-18)	6 (6-8) (3-16)	0,33
İT tedavi*			1,00
Yok	94 (94,9)	40 (95,2)	
Var	5 (5,1)	2 (4,8)	
RT*			0,48
Yok	93 (93,9)	38 (90,5)	
Var	6 (6,1)	4 (9,5)	
Nüks*			0,90
Yok	81 (81,8)	34 (81)	
Var	18 (18,2)	8 (19)	
Exitus*			0,23
Yok	86 (86,9)	40 (95,2)	
Var	13 (13,1)	2 (4,8)	
Lökosit sayısı⁺	9280 (6820-52690) ¹	8855 (5750-24293) ¹	0,36
Nötrofil sayısı⁺	4840 (3210-7000) ¹	4015 (2598-7508) ¹	0,39
Lenfosit sayısı⁺	2055 (1400-44053) ¹	1645 (1060-9640) ¹	0,084
Trombosit sayısı⁺	202 (134-279) ²	170 (121-248) ²	0,19
Hb düzeyi⁺	12,4 (10,7-13,9) ³	12,4 (10,4-13,8) ³	0,53

Kısaltmalar: Hb, hemoglobin

*n (%) ⁺ortanca (IQR) (min-max), ¹Lökosit, lenfosit ve nötrofil / μ L ²Trombosit $\times 10^9$ /L ³Hb g/dL

6.2.3. Nötropeni ve Nötropeni ile İlişkili Faktörler

208 hastanın başlangıçta 7'sinde (%3,4) grade 1-2 nötropeni mevcuttu. Tedavi başlangıcından itibaren 1.dönemde (ilk 3 ay) 206 hastadan %63,4'ünde (n=130) grade 1-4; %39'unda (n=80) grade 3-4 nötropeni mevcuttu. 2.dönemde (3-6.ay) 197 hastadan %56,2'sinde (n=110) grade 1-4; %34,2'sinde (n=67) grade 3-4 nötropeni mevcuttu. 3.dönemde (6-12.ay) 199 hastanın %31,9'unda (n=63) grade 1-4; %14,2'sinde (n=28) grade 3-4 nötropeni izlendi. 4.dönemde (12-18.ay) 181 hastanın %10,1'inde (n=18) grade 1-4; bunların 2'sinde (%1,2) grade 3-4 nötropeni görüldü. 5.dönemde 9 (%5,8) hastada grade 1-2, 1 (%0,6) hastada grade 3 nötropeni mevcuttu; grade 4 nötropeni görülmedi. 6.dönemde (2-3.yıl) 137 hastanın %6,5'sinde (n=9) grade 1-2, 1 (%0,6) hastada grade 3 nötropeni mevcuttu. 5.dönemden (18-24) itibaren grade 4, 7.dönemden (3-4.yıl) itibaren grade 3-4 nötropeni görülmedi (Tablo 6.12 ve 6.13).

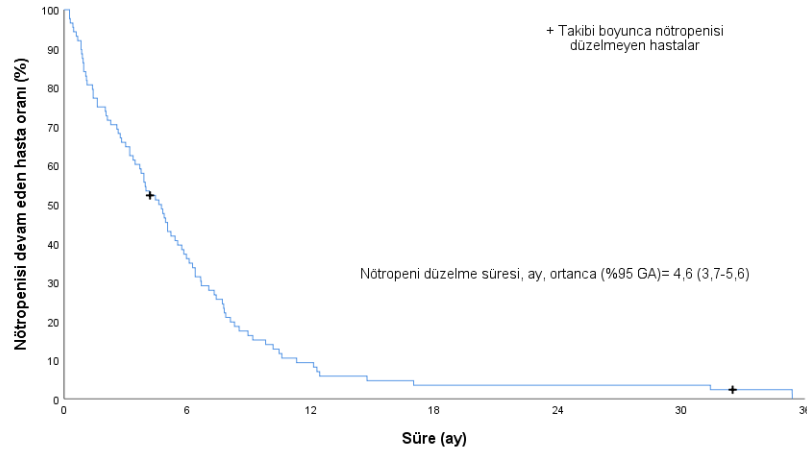
Tablo 6.12. Dönemlere göre nötropeni oranları 1

Nötropeni, n (%)	Bazal (n=208)	İlk 3 ay (n=206)	3-6.ay (n=197)	6-12.ay (n=199)	12-18.ay (n=181)	18-24.ay (n=155)	2-3.yıl (n=137)
Grade 1	5 (2,4)	16 (7,8)	17 (8,7)	18 (9,1)	13 (7,2)	8 (5,2)	4 (2,9)
Grade 2	2 (1)	34 (16,6)	26 (13,3)	17 (8,6)	3 (1,7)	1 (0,6)	5 (3,6)
Grade 3		37 (18)	25 (12,8)	18 (9,1)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,7)
Grade 4		43 (21)	42 (21,4)	10 (5,1)	1 (0,6)		

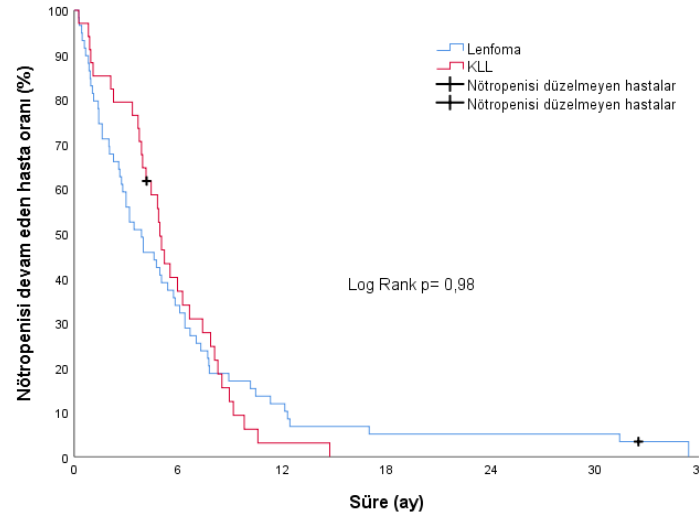
Tablo 6.13. Dönemlere göre nötropeni oranları 2

Nötropeni, n (%)	3-4.yıl (n=87)	4-5.yıl (n=59)	5-6.yıl (n=34)	6-7.yıl (n=20)	7-8.yıl (n=9)	8-9.yıl (n=7)	9-10.yıl (n=3)
Grade 1	3 (3,4)		1 (2,9)	1 (5)	1 (12,5)		
Grade 2	2 (2,3)	2 (3,4)	1 (2,9)	1 (5)	1 (12,5)	1 (14,3)	
Grade 3							
Grade 4							

Malign hastalık alt grup analizleri sonucu malign gruptaki hastaların tedavileri tamamlandıktan sonra toplam 93 (%44,7) hastada nötropeni mevcuttu. Nötropeni süresi medyan 4,4 ay (IQR, 2-7,5) olup en kısa 10 gün en uzun 35,4 ay olduğu görüldü (Tablo 6.6). Nötropenik hasta sayısı 36 aya kadar azalarak devam etti ve 36 aydan sonra nötropenik hasta izlenmedi. Nötropeni düzelme süresi medyan 4,6 ay (IQR, 3,7-5,6) olarak görüldü. 2 hastada ise takibi süresince düzelme görülmedi (Şekil 6.11). Düzelme görülmeyen 2 hastanın medyan nötropeni süresi 18,3 ay olarak izlendi (Tablo 6.7). Lenfoma ve KLL alt grupları karşılaştırmalı değerlendirildiğinde her iki grup nötropeni düzelme süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,98) (Şekil 6.12).



Şekil 6.11. Malign hasta grubunda tedavi tamamlandıktan sonra nötropeni düzelme hızı



Şekil 6.12. Tedavi tamamlandıktan sonra nötropeni düzelme hızlarının lenfoma ve KLL gruplarında değerlendirilmesi

İndüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra takip süresince 208 hastanın %45’inde (n=94) herhangi bir zamanda nötropeni mevcuttu; bunların 7’sinde (%3,3) tedavi tamamlandıktan sonra nötropeni sayıları normal iken takip sırasında yeni gelişen/geç başlangıçlı nötropeni geliştiği görüldü; 87’sinde (%41,3) ise tedavi tamamlandıktan sonra devam eden/uzamış nötropeni görüldü. Geç başlangıçlı nötropeni gelişimine kadar geçen medyan süre 4,6 ay (IQR, 2,2-7,8) olarak izlendi. Geç başlangıçlı nötropeni düzelme süresi medyan 2,6 ay (IQR, 0,3-5,8) olarak bulundu; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte uzamış nötropeni için medyan süre 4,5 ay (2,1-7,7) olup daha uzundu. Geç başlangıçlı nötropeni ve uzamış nötropeni olası risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında; geç başlangıçlı nötropeni grubunun %71,4’i erkek, uzamış nötropeni grubunun ise %54,7’si kadındı; istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,25). Geç başlangıçlı nötropeni grubunda ortalama yaş 65,3 (IQR, 57,2-70,2) iken uzamış nötropeni grubunda 57,8 (IQR, 51-65,1) olarak görüldü (p=0,11). Geç başlangıçlı nötropeni

grubunda medyan rituksimab doz sayısı 8 (IQR, 6-14), uzamış nötropeni grubunda 6 (IQR, 6-6,5) olarak görülmüş olup geç başlangıçlı nötropeni grubunda medyan rituksimab doz sayısı uzamış nötropeni grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,038). İdame tedavi alan toplam 18 hastanın 2'sinde (%11,1) geç başlangıçlı nötropeni, 5'inde (%27,7) uzamış nötropeni görüldü, 11'inde (%61,1) ise tedavi sonrası takibi süresince herhangi bir zamanda nötropeni gelişmediği görüldü. Geç başlangıçlı nötropeni grubunda hastaların %28'i (n=2) idame tedavi almış olup uzamış nötropeni grubunda %5,7'si (n=5) idame tedavi aldığı görüldü. İdame tedavisi alan ve geç başlangıçlı nötropeni gelişen her iki hasta için nötropeni idame tedavi sırasında ve 1 hastada idame başlangıcından yaklaşık 4 ay sonra gelişmiş olup 9 gün devam etti, 1 hastada ise yaklaşık 1 yıl sonra gelişmiş olup yaklaşık 3 ay sürdüğü görüldü. Geç başlangıçlı nötropeni gelişen hastaların geç nötropeni süresince hiçbirinde ciddi enfeksiyon/GCSF kullanımının gerekli olmadığı görüldü. Uzamış nötropeni gelişen 87 hastanın %10,3'ünde uzayan nötropeni süresince ciddi enfeksiyon görüldü; iki grup arasında nötropeni ile ciddi enfeksiyon ilişkisi açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. Uzamış ve geç nötropeni gelişen hastaların karşılaştırmalı değerlendirilmesi

	Uzamış Nötropeni (n=87) (%41,3)	Geç Nötropeni (n=7) (%3,3)	p değeri
Cinsiyet*			0,25
Kadın	47 (54,7)	2 (28,6)	
Erkek	39 (45,3)	5 (71,4)	
Tanı yaşı⁺	57,8 (51-65,1)	65,3 (57,2-70,2)	0,11
Tanı*			0,42
Lenfoma	53 (61,6)	6 (85,7)	
KLL	33 (38,4)	1 (14,3)	
Nötropeniye kadar süre, ay⁺		4,6 (2,2-7,8)	
Nötropeni düzelme/takip süresi, ay⁺	4,5 (2,1-7,7)	2,6 (0,3-5,8)	0,25
RTX doz sayısı⁺	6 (6-6,5)	8 (6-14)	0,038
Ciddi enfeksiyon*			
Yok	78 (89,7)	7 (100)	
Var	9 (10,3)		
Exitus*	9 (10,5)	1 (14,3)	0,56

*n (%) ⁺ortanca (IQR)

6.2.4. Trombositopeni ve Trombositopeni ile İlişkili Faktörler

Çalışmaya dahil edilen toplam 208 hastanın %28,3'i (n=59) başlangıçta trombositopenikti; %3,8'inde (n=8) grade 3-4 trombositopeni mevcuttu. Tedavi başlangıcından itibaren 1.dönemde (ilk 3 ay) toplam 206 hastadan %48,8'inde (n=100) grade 1 ila 4 trombositopeni; %11,2'sinde (n=23) grade 3-4 trombositopeni mevcuttu. 2.dönemde (3-6.ay) 197 hastadan %38,5'inde (n=76) grade 1 ila 4 trombositopeni; %4 (n=8) grade 3-4 trombositopeni mevcuttu. 3.dönemde (6-12.ay) 199 hastanın %35,2'sinde (n=70)

trombositopeni mevcut olup 5 (%2,5) hastada grade 3-4 trombositopeni izlendi. 4.dönemde (12-18.ay) hemogram takibi olan 181 hastanın %27,1'inde (n=49) trombositopeni; 3 (%1,7) hastada grade 3-4 trombositopeni görüldü. 5.dönemde (18-24.ay) takibi olan 155 hastanın %29,6'sında (n=46) trombositopeni mevcuttu; 1 (%0,6) hastada grade 3 trombositopeni mevcut iken grade 4 trombositopenik hasta görülmeydi. 6.dönemde (2-3.yıl) 137 hastadan %29,9'unda (n=41) trombositopeni mevcut olup 4 (%2,9) hastada grade 3-4 trombositopeni görüldü. Trombositopeni oranları tedavi öncesi döneme göre tedavi başlangıcından itibaren artış göstermiş olup en yüksek trombositopeni oranları tedavi başlangıcından itibaren ilk dönemde görüldü. İlk 3 yıllık ardışık takip dönemlerinde benzer trombositopeni oranları görülmüş olup 5.yıldan itibaren hiçbir hastada grade 2-4 trombositopeni görülmeydi (Tablo 6.15 ve 6.16).

Tablo 6.15. Dönemlere göre trombositopeni oranları 1

Trombositopeni, n (%)	Bazal (n=208)	İlk 3 ay (n=206)	3-6.ay (n=197)	6-12.ay (n=199)	12-18.ay (n=181)	18-24.ay (n=155)	2-3.yıl (n=137)
Grade 1	46 (22,1)	66 (32,2)	63 (32)	60 (30,2)	44 (24,3)	42 (27,1)	35 (25,5)
Grade 2	5 (2,4)	11 (5,4)	5 (2,5)	5 (2,5)	2 (1,1)	3 (1,9)	2 (1,5)
Grade 3	3 (1,4)	10 (4,9)	5 (2,5)	3 (1,5)	2 (1,1)	1 (0,6)	1 (0,7)
Grade 4	5 (2,4)	13 (6,3)	3 (1,5)	2 (1)	1 (0,6)		3 (2,2)

Tablo 6.16. Dönemlere göre trombositopeni oranları 2

Trombositopeni, n (%)	3-4.yıl (n=87)	4-5.yıl (n=59)	5-6.yıl (n=34)	6-7.yıl (n=20)	7-8.yıl (n=9)	8-9.yıl (n=7)	9-10.yıl (n=3)
Grade 1	20 (23)	10 (17,2)	8 (23,5)	3 (15)	2 (22,2)	1 (14,3)	
Grade 2	1 (1,1)						
Grade 3		1 (1,7)					
Grade 4	1 (1,1)						

Tablo 6.17. Lenfoma grubunda dönemlere göre trombositopeni oranları

Trombositopeni, n (%)	Bazal (n=145)	İlk 3 ay (n=144)	3-6.ay (n=138)	6-12.ay (n=137)	12-18.ay (n=130)	18-24.ay (n=110)
Grade 2	1 (0,7)	5 (3,5)	2 (1,4)	2 (1,5)		1 (0,9)
Grade 3		3 (2,1)		1 (0,7)	1 (0,8)	
Grade 4	1 (0,7)	5 (3,5)	2 (1,4)			

Tablo 6.18. KLL grubunda dönemlere göre trombositopeni oranları

Trombositopeni, n (%)	Bazal (n=45)	İlk 3 ay (n=44)	3-6.ay (n=44)	6-12.ay (n=44)	12-18.ay (n=34)	18-24.ay (n=34)
Grade 2	3 (6,7)	5 (11,4)	3 (6,8)	2 (4,5)	1 (2,9)	
Grade 3		6 (13,6)	2 (4,5)			
Grade 4		2 (4,5)		1 (2,3)		

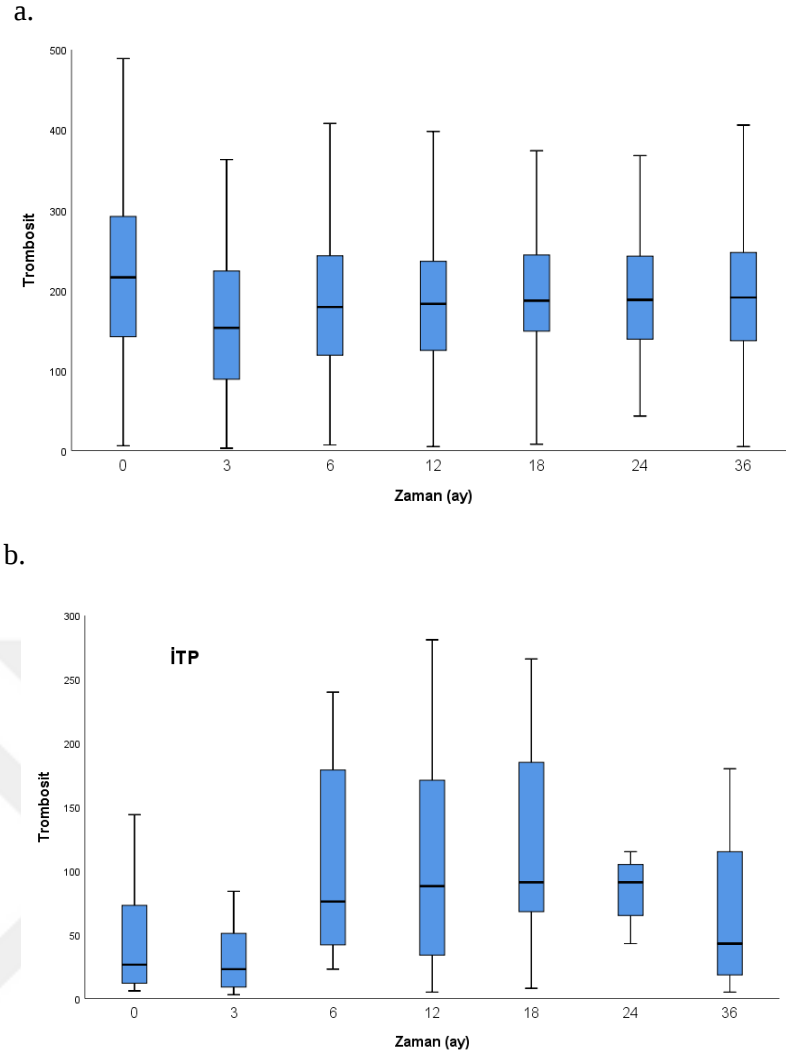
Tablo 6.19. Benign hastalık grubunda dönemlere göre trombositopeni oranları

Trombositopeni, n (%)	Bazal (n=18)	İlk 3 ay (n=18)	3-6.ay (n=15)	6-12.ay (n=17)	12-18.ay (n=16)	18-24.ay (n=11)
Grade 2	1 (5,6)	1 (5,6)		1 (5,9)	1 (6,3)	2 (18,2)
Grade 3	3 (16,7)	1 (5,6)	3 (20)	2 (11,8)	1 (6,3)	1 (9,1)
Grade 4	4 (22,2)	6 (33,3)	1 (6,7)	1 (5,9)	1 (6,3)	

Rituksimab yan etkisi olarak trombositopeni değerlendirilmesi sırasında İTP hastaları için rituksimab tedavisi ile trombosit sayılarındaki değişiklik yan etkiden daha çok etki profilini temsil edeceği ve benzer şekilde KLL hastalarında tedavi sonrası trombosit sayıları iyileşeceği düşünülerek bu alt gruplarda trombositopeni oranları ayrıca değerlendirildi. Başlangıçta lenfoma grubunda 145 hasta mevcut olup bazal değerleri grade 2-4 trombositopenik olan 2 (%1,4) hasta mevcuttu, KLL grubunda 45 hastadan 3'ünde (%6,7), benign hastalık grubunda ise çoğu grade 4 trombositopenik olmak üzere 18 hastadan 8'inde (%44) grade 2 ila 4 trombositopeni mevcuttu. Tedavi başlangıcından itibaren ilk 3 aylık dönemde lenfoma grubunda 144 hastanın verisi mevcut olup %9'unda (n=13), KLL grubunda 44 hastanın %29,5'inde (n=13), benign grupta ise grade 4 trombositopeni oranında artış ile birlikte başlangıçtaki ile benzer şekilde 18 hastanın %44'ünde (n=8) grade 2-4 trombositopeni görüldü. Takip eden 3 aylık dönemde ise lenfoma grubunda 138 hastanın %2,8'inde (n=4), KLL grubunda 44 hastanın %11,3'ünde (n=5), benign grupta 15 hastanın %26,7'inde (n=4) grade 2-4 trombositopeni mevcuttu. Rituksimab tedavisini takip eden erken dönemde (ilk 3 ay) lenfoma

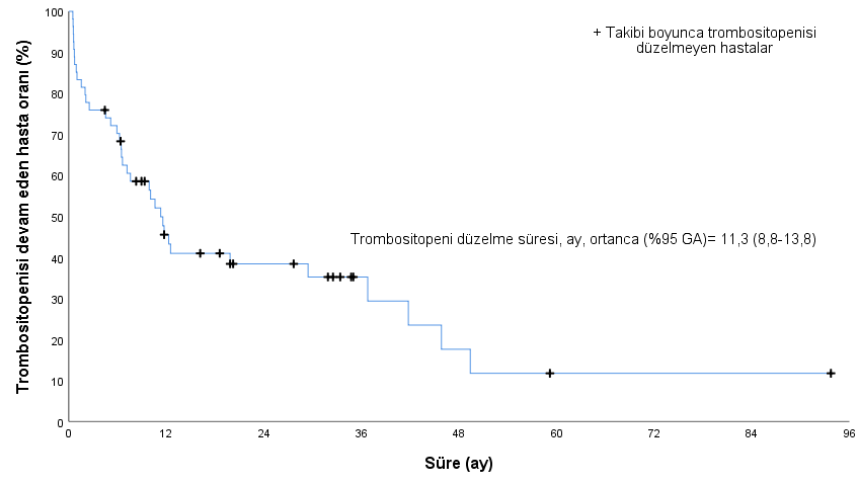
ve KLL grubunda trombositopenik hasta oranları belirgin şekilde artmış olup benign hastalık grubunda ise grade 4 trombositopeni daha fazla görüldü. 3.dönemde (6-12.ay) lenfoma grubunda 137 hastadan %2,2'sinde (n=3), KLL grubunda 44 hastadan %6,8'inde (n=3), benign grupta 17 hastadan %23,6'sında (n=4) grade 2-4 trombositopeni izlendi. 4.dönemde (12-18.ay) ise lenfoma grubunda 130 hastadan %0,8'inde (n=1), KLL grubunda 34 hastadan %2,9'unda (n=1), benign grupta 16 hastadan %18,9'unda (n=3) grade 2-4 trombositopeni görüldü. 5.dönemde (18-24.ay) lenfoma grubunda 110 hastadan 1'inde (%0,9), benign grupta 11 hastadan 3'ünde (%27,3) grade 2-3 trombositopeni mevcut iken KLL grubunda grade 2-4 trombositopeni izlenmedi; bu dönemde üç grupta da grade 4 trombositopeni görülmedi. Lenfoma ve KLL grubunda özellikle ilk 3 ayda trombositopeni oranında artış görülmüş olup takip eden dönemlerde azalarak seyretti. Benign grupta ise rituksimab sonrası erken dönemde toplam trombositopenik hasta oranı benzer kalmış olmakla birlikte grade 4 trombositopenide artış görüldü; takip eden dönemlerde ise benzer düzeyde seyretti (Tablo 6.17, 6.18 ve 6.19).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi başlangıcından itibaren dönemlere göre trombosit sayılarının takibi Şekil 6.13'de gösterilmiş olup İTP olmayan alt gruplar bir arada değerlendirildiğinde (a); başlangıçta tedavi öncesi trombosit medyan değeri yaklaşık $210 \times 10^9/L$ olup takip eden ilk dönemde (ilk 3 ay) trombosit düzeyi medyan yaklaşık $150 \times 10^9/L$ olarak izlenmiş ve takip eden dönemlerde $180-200 \times 10^9/L$ aralığında seyrettiği görüldü. İTP grubunda (b) ise başlangıçta trombosit medyan düzeyi grade 4 trombositopeni ile uyumlu idi. Takip eden ilk dönemde medyan grade 4 düzeyinde trombositopeni devam etmiş olup 2.dönemden itibaren medyan trombosit düzeyi artmış ve 2-5.dönemlerde medyan grade 1 trombositopeni düzeyinde seyrettiği görüldü. 6.dönemde ise trombosit düzeylerinde düşüş görülmüş olup medyan grade 3 düzeyinde trombositopeni izlendi (Şekil 6.13).

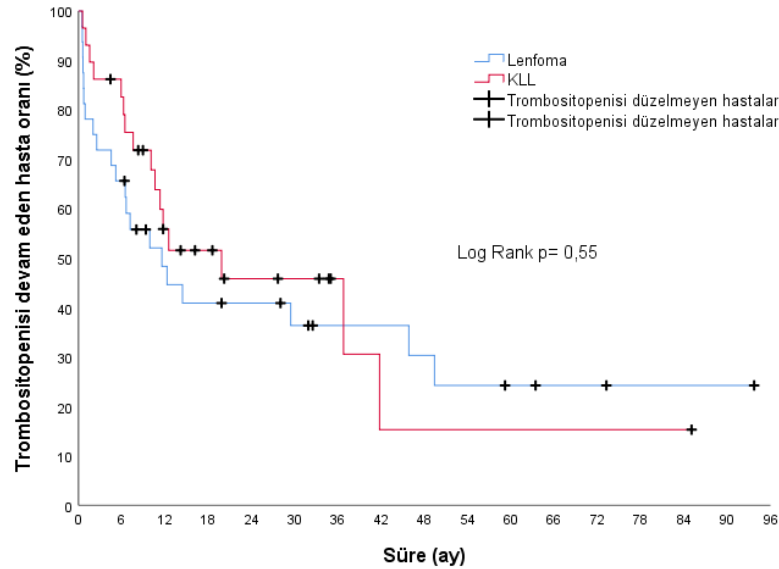


Şekil 6.13. Dönemlere göre trombosit sayıları; (a) malign grup ve OİHA, (b) İTP hastalarının trombosit sayıları

Malign hastalık grubuna dahil 190 hastanın tedavileri tamamlandıktan sonraki takip sürecinde 54'ünde (%25,9) herhangi bir zamanda grade 1-4 trombositopeni mevcuttu. Trombositopeni süresi medyan 10,6 ay (IQR, 4,9-28,7) olup en kısa 15 gün en uzun 93,7 ay olduğu görüldü (Tablo 6.6). 18 hastada ise takibi süresince düzelme görülmedi (Tablo 6.7). Malign hasta grubu için trombositopeninin düzelme süresi medyan 11,3 ay (IQR, 8,8-13,8) olarak bulundu (Şekil 6.14). Lenfoma ve KLL alt gruplarında trombositopeni düzelme hızları arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 6.15).



Şekil 6.14. Malign hasta grubunda tedavi tamamlandıktan sonra trombositopeni düzelme hızı



Şekil 6.15. Tedavi tamamlandıktan sonra trombositopeni düzelme hızlarının lenfoma ve KLL gruplarında değerlendirilmesi

6.2.5. Anemi ve Anemi ile İlişkili Faktörler

Çalışmaya dahil edilen 208 hastanın başlangıçta %48,5'i (n=101) anemikti; 8 (%3,8) hastada grade 3 anemi mevcuttu. Tedavi başlangıcından itibaren 1.dönemde (ilk 3 ay) toplam 206 hastadan %77,3'ünde (n=159) grade 1 ila 3; %11,7'sinde (n=24) grade 3 anemi mevcuttu. 2.dönemde (3-6.ay) 197 hastadan %70,7'sinde (n=140) grade 1 ila 3; %4,5 (n=9) grade 3 anemi mevcuttu. 3.dönemde (6-12.ay) 199 hastanın %38,4'ünde (n=76) anemi mevcuttu; 2 (%1) hastada grade 3 anemi izlendi. 4.dönemde (12-18.ay) hemogram takibi olan 181 hastanın

%22,2'sinde anemi; 2 (%1) hastada grade 3 anemi görüldü. 5.dönemde (18-24.ay) 155 hastanın %18,1'inde (n=28) anemi mevcut olup 1 (%0,6) hastada grade 3 anemi görüldü. 6.dönemde (2-3.yıl) 137 hastanın %20,3'ünde anemi mevcuttu; 1 (%0,7) hastada grade 3 anemi izlendi. 5.yıldan itibaren hiçbir hastada grade 3 anemi saptanmadı (Tablo 6.20 ve 6.21).

Tablo 6.20. Dönemlere göre anemi oranları 1

Anemi, n (%)	Bazal (n=208)	İlk 3 ay (n=206)	3-6.ay (n=197)	6-12.ay (n=199)	12-18.ay (n=181)	18-24.ay (n=155)	2-3.yıl (n=137)
Grade 1	64 (30,8)	77 (37,4)	98 (49,5)	59 (29,8)	33 (18,3)	23 (14,9)	23 (16,7)
Grade 2	29 (13,9)	58 (28,2)	33 (16,7)	15 (7,6)	5 (2,8)	4 (2,6)	4 (2,9)
Grade 3	8 (3,8)	24 (11,7)	9 (4,5)	2 (1)	2 (1,1)	1 (0,6)	1 (0,7)

Tablo 6.21. Dönemlere göre anemi oranları 2

Anemi, n (%)	3-4.yıl (n=87)	4-5.yıl (n=59)	5-6.yıl (n=34)	6-7.yıl (n=20)	7-8.yıl (n=9)	8-9.yıl (n=7)	9-10.yıl (n=3)
Grade 1	10 (11,5)	11 (18,6)	6 (18,2)	3 (15)	6 (66,7)	2 (28,6)	
Grade 2	3 (3,4)	1 (1,7)	1 (3)	1 (5)			
Grade 3		1 (1,7)					

OİHA hastalarında rituksimab etkinliği ile aneminin iyileşeceği ve benzer şekilde KLL hastalarında tedavi sonrası hemoglobin (Hb) düzeylerinin iyileşeceği düşünülerek bu alt gruplarda anemi oranları ayrıca değerlendirildi. Başlangıçta lenfoma grubunda 145 hasta mevcut olup bazal değerleri grade 2-3 anemik olan 16 (%11,3) hasta mevcuttu, KLL grubunda 45 hastadan 14'ünde (%31,1), benign hastalık grubunda ise 18 hastadan 7'sinde (%38,9) grade 2-3 anemi mevcuttu. Tedavi başlangıcından itibaren ilk 3 aylık dönemde lenfoma grubunda 144 hastanın verisi mevcut olup %34,7'sinde (n=50), KLL grubunda 44 hastanın %56,9'unda (n=25), benign grupta ise 18 hastanın %38,9'unda (n=7) grade 2-3 anemi görüldü. Takip eden 3 aylık dönemde ise lenfoma grubunda 138 hastanın %23'ünde (n=32), KLL grubunda 44 hastanın %15,9'unda (n=7), benign grupta 15 hastanın %20'sinde (n=3) grade 2-3 anemi mevcuttu. 3.dönemde (6-12.ay) lenfoma grubunda 137 hastadan %3,7'sinde (n=5), KLL grubunda 44 hastadan %13,6'sında (n=6), benign grupta 17 hastadan %35,3'ünde (n=6) grade 2-3 anemi izlendi. 4.dönemde (12-18.ay) ise lenfoma grubunda 130 hastadan %2,3'ünde (n=3), KLL grubunda 34 hastadan %3'ünde (n=1), benign grupta 16 hastadan %17,7'sinde (n=3) grade 2-3 anemi görüldü. 5.dönemde (18-24.ay) lenfoma grubunda 110 hastadan 3'ünde (%2,7), KLL grubunda 1'inde (%3) grade 2 anemi; benign grupta 11 hastadan 1'inde (%10)

grade 3 anemi mevcuttu. Lenfoma ve KLL grubunda özellikle ilk 3 ayda anemi oranlarında artış görülmüş olup 6.aydan sonra malign grupta grade 3 anemi görülmedi (Tablo 6.22, 6.23 ve 6.24).

Tablo 6.22. Lenfoma grubunda dönemlere göre anemi oranları

Anemi, n (%)	Bazal (n=145)	İlk 3 ay (n=144)	3-6.ay (n=138)	6-12.ay (n=137)	12-18.ay (n=130)	18-24.ay (n=110)
Grade 2	14 (9,7)	37 (25,7)	27 (19,4)	5 (3,7)	3 (2,3)	3 (2,7)
Grade 3	2 (1,4)	13 (9)	5 (3,6)			

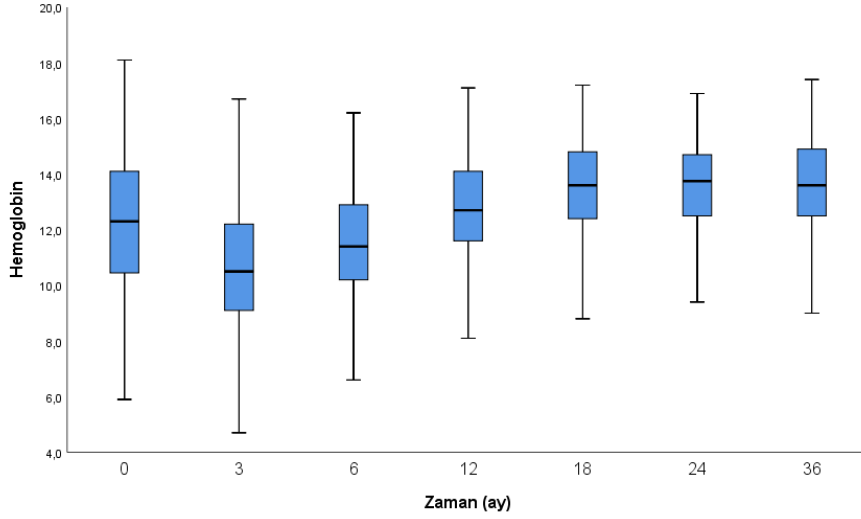
Tablo 6.23. KLL grubunda dönemlere göre anemi oranları

Anemi, n (%)	Bazal (n=45)	İlk 3 ay (n=44)	3-6.ay (n=44)	6-12.ay (n=44)	12-18.ay (n=34)	18-24.ay (n=34)
Grade 2	12 (26,7)	16 (36,4)	5 (11,4)	6 (13,6)	1 (3)	1 (3)
Grade 3	2 (4,4)	9 (20,5)	2 (4,5)			

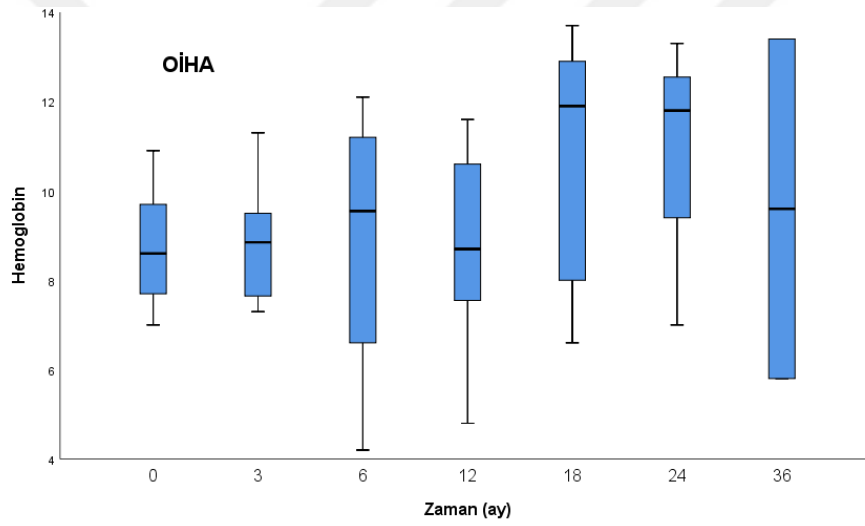
Tablo 6.24. Benign hastalık grubunda dönemlere göre anemi oranları

Anemi, n (%)	Bazal (n=18)	İlk 3 ay (n=18)	3-6.ay (n=15)	6-12.ay (n=17)	12-18.ay (n=16)	18-24.ay (n=11)
Grade 2	3 (16,7)	5 (27,8)	1 (6,7)	4 (23,5)	1 (5,9)	
Grade 3	4 (22,2)	2 (11,1)	2 (13,3)	2 (11,8)	2 (11,8)	1 (10)

a.



b.

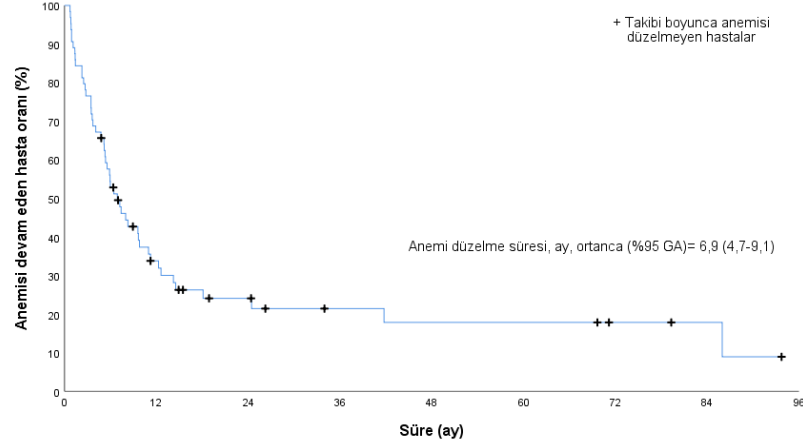


Şekil 6.16. Dönemlere göre Hb düzeyleri; (a) malign grup ve İTP, (b) OİHA hastalarının Hb düzeyi

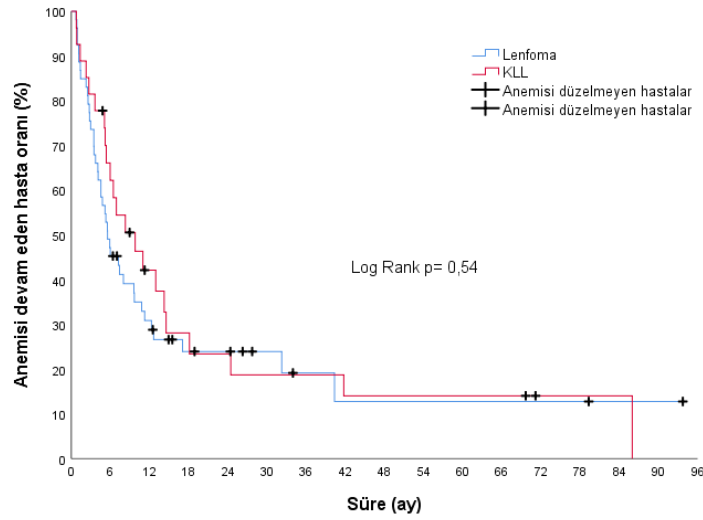
Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi başlangıcından itibaren dönemlere göre Hb düzeylerinin takibi Şekil 6.16'da gösterilmiş olup OİHA olmayan alt gruplar bir arada değerlendirildiğinde (a); başlangıçta medyan Hb düzeyi yaklaşık 12 g/dL iken takip eden ilk 3 aylık dönemde medyan Hb düzeyinde düşüş ile birlikte grade 1 anemi ile uyumlu idi, takip eden dönemler boyunca iyileşme ile birlikte 1.yıldan itibaren medyan Hb düzeyleri normal sınırlarda izlendi. OİHA grubunda (b) ise medyan değerler ve aralıklar, dönemlere göre düzensiz seyirli izlenmiş olup bu hasta grubunda rituksimab ile belirgin yanıt sağlanamadığı görüldü ve mevcut veriler ile yan etki profili yönünden değerlendirme yapılamadı (Şekil 6.16).

Malign hastalık alt grup analizleri sonucu 190 malign hastanın tedavileri tamamlandıktan sonraki takip sürecinde toplam 64 (%30,7) hastada herhangi bir zamanda anemi mevcuttu.

Anemi süresi medyan 6,2 ay (IQR, 3,5-13,9) olup en kısa 20 gün en uzun 93,7 ay olduğu görüldü (Tablo 6.6). 15 hastada ise takibinde düzelme görülmeydi. Malign hasta grubu için anemi düzelme süresi medyan 6,9 ay (IQR, 4,7-9,1) olarak bulundu (Şekil 6.17). Lenfoma ve KLL alt gruplarında anemi düzelme hızları arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 6.18).



Şekil 6.17. Malign hasta grubunda tedavi tamamlandıktan sonra anemi düzelme hızı

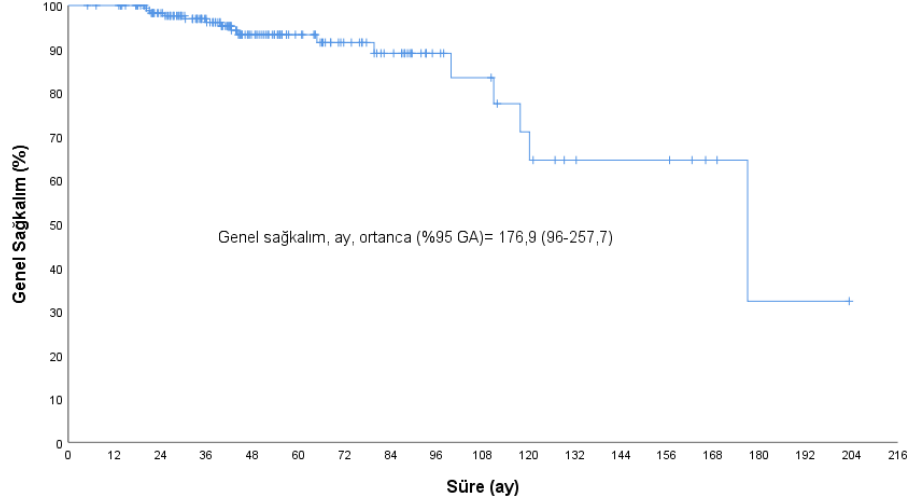


Şekil 6.18. Tedavi tamamlandıktan sonra anemi düzelme hızlarının lenfoma ve KLL gruplarında değerlendirilmesi

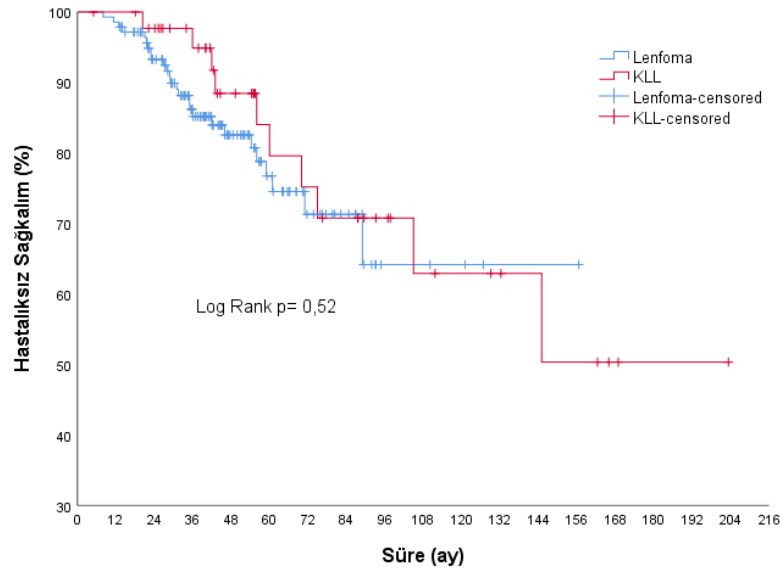
6.3. Nüks ve Genel Sağkalım

2014-2020 yılları arasında 174 (%83,6) hasta yeni tanı almış olup tüm hastalar için tedavi sonrası takip süremiz ortalama $3,6 \pm 2$ yıl, medyan 3 yıl (IQR, 2-5) olup min 6 ay, max 10 yıl arasında değişmekteydi. Toplam 34 (%17,9) hastada takip sırasında nüks gelişmiş olup nükse kadar geçen süre ortalama $3,7 \pm 2,2$ yıl medyan 3,5 yıl (IQR, 2-5) olup min 6 ay, max 10 yıl arasında değişmekteydi. Tedavi başlangıcından itibaren takip süresince toplam 16 (%7,7) hastanın takibi ölümle sonuçlandı. Tüm hastaların genel sağkalım medyan süresi %95 güven

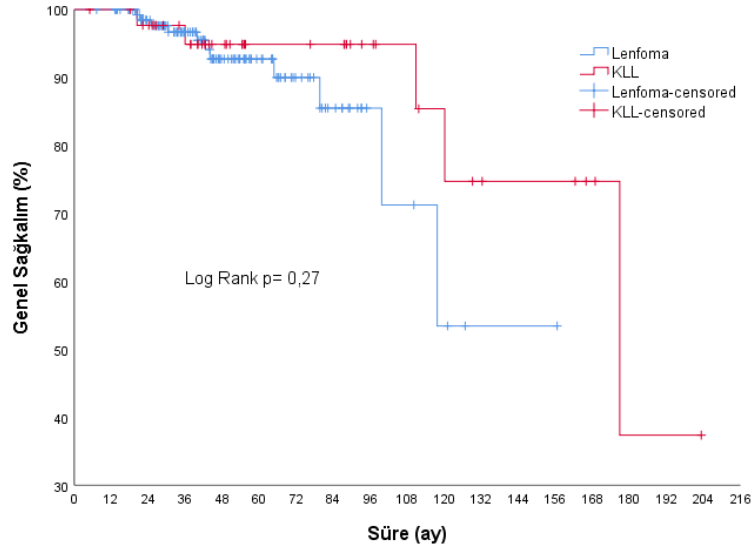
aralığında 14,7 yıl (IQR, 8-21,4) olarak bulunmuştur (Şekil 6.19). Malign hastalık alt grupları lenfoma ve KLL karşılaştırmalı analizinde her iki grup arasında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından istatistiksel fark saptanmamış olup medyan sağkalım sürelerine henüz ulaşılamamıştır ($p=0,52$ ve $p=0,27$) (Şekil 6.20 ve 6.21).



Şekil 6.19. Rituksimab tedavisi alan tüm kohortun genel sağkalım eğrisi



Şekil 6.20. Lenfoma ve KLL alt gruplarında karşılaştırmalı hastalıksız sağkalım eğrileri



Şekil 6.21. Lenfoma ve KLL alt gruplarında karşılaştırmalı genel sağkalım eğrileri

6.4. Hipogamaglobulinemi

Bu çalışmada, ayrıca rituksimab öncesi ve sonrası kantitatif immünoglobulinleri ölçülen hastalarda rituksimabın etkisi incelendi. Çalışmamıza dahil edilen 208 hastadan 116'sının (%55,8) Ig düzeylerine ulaşıldı; 33 (%28,4) DBBHL, 4 (%3,4) MHL, 1 (%0,9) BL, 2 (%1,7) PMBHL, 14 (%12,1) FL, 22 (%19,0) MZL, 33 (%28,4) KLL, 6 (%5,2) İTP, 1 (%0,9) OİHA tanılı hastanın geriye dönük tedavi öncesi ve sonrası IgG, IgM ve IgA düzeyleri incelendi. Ig verilerine ulaşılabilen 116 hastanın 20'sinde başlangıçta Ig düzeyi değerlendirilmemişti; başlangıçta toplam 112 (%53,8) hastanın Ig düzeyi mevcut değil iken 96 (%46,1) hastada tedavi öncesi Ig düzeylerinin değerlendirildiği görüldü. Bu kohortta çoğu hastanın başlangıçta Ig düzeylerinin kontrol edilmediği tespit edildi.

Serum IgG seviyesinin 7 g/L'nin altında olması hipogamaglobulinemi olarak tanımlandı. Hipogamaglobulinemi derecelerini tanımlayan ortak bir kılavuz olmaması sebebiyle immünyetmezlik durumlarında kullanılan verilere dayanarak hipogamaglobulinemi şiddetine göre 3 hasta kategorisi tanımlandı: 4-6,99 g/L hafif; 2-3,99 g/L orta; 0-1,99 g/L şiddetli. Semptomatik hipogamaglobulinemi ise rituksimab kullanımından sonra 6 aylık bir süre içinde hipogamaglobulinemiye eşlik eden 2 veya daha fazla non-nötropenik ve IVIG replasmanı gerektiren enfeksiyon gelişmesi olarak tanımlandı. Başlangıçta Ig düzeyleri değerlendirilen hastalarda hipogamaglobulinemi; rituksimab sonrası yeni gelişen hipogamaglobulinemi ve rituksimab sonrası derinleşen progresif hipogamaglobulinemi olarak 2 grupta incelendi (29).

Hastalar rituksimab tedavisi sonrası hemogram değerlerinin takip edildiği periyotlarla Ig düzeyleri açısından değerlendirildi. Rituksimab tedavisi öncesi 83 (%86,5) hasta normal IgG

düzeylerine sahip iken, 13 (%13,5) hastanın IgG hipogamaglobulinemisi mevcuttu. Bu hastalar hipogamaglobulineminin şiddetine göre değerlendirildiğinde 7'si (%53,8) hafif, 6'sı (%46,2) ise orta şiddetli hipogamaglobulinemi değerlerine sahipti; başlangıçta hiçbir hastada şiddetli hipogamaglobulinemi yoktu. Rituksimab kullanımından sonra başlangıçta IgG düzeyi normal olan hastaların %43,4'ünde (n=36) hipogamaglobulinemi geliştiği görüldü. Bu grupta 31 hasta (%86,1) hafif, 5 hasta (%13,9) ise orta şiddetli hipogamaglobulinemi değerlerine sahip iken izlem sırasında hiçbir hastada şiddetli hipogamaglobulinemi izlenmedi. Başlangıçta hipogamaglobulinemisi olan hastaların %23,1'inde (n=3) rituksimab sonrası hipogamaglobulineminin derinleştiği, %61,5'inde (n=8) aynı kaldığı, %15,4'inde (n=2) iyileştiği/normal düzeye döndüğü görüldü. Başlangıçta verisi olmayan 20 (%9,6) hastanın %35'inde (n=7) takipleri sırasında hipogamaglobulinemi geliştiği görüldü. Bu grupta 6 hasta (%85,7) hafif, 1 hasta (%14,3) ise orta şiddetli hipogamaglobulinemi değerlerine sahipti; hiçbir hastada şiddetli hipogamaglobulinemi yoktu (Tablo 6.25).

Ritüksimab kullanımının diğer izotipler üzerine etkisi de incelendi. IgA düzeyi ve IgM düzeyleri de benzer şekilde değerlendirildi. De novo hipogamaglobulinemisi olan hastalar (n=67) arasında %29,9 (n=20) 3 farklı Ig izotipte de düşüş görülmüş olup %38,8 (n=26) 2 izotipte, %31,3 (n=21) 1 izotipte düşüş görüldü. Progresif hipogamaglobulinemisi olan hastalardan (n=17) ise %11,8 (n=2) 2 farklı Ig izotiplerinde düşüş görülmüş olup %88,2 (n=15) 3 izotipte de düşüş görüldü.

Buna göre başlangıçta Ig düzeyi bakılan 96 hastanın 67'sinde (%69,7) de novo, 17'sinde (%17,7) progresif olmak üzere toplam 84'ünde (%87,5) yeni gelişen/progresif hipogamaglobulinemi mevcuttu.

Semptomatik hipogamaglobulinemi 9 (%7,7) hastada görüldü; bu hastaların 3'ünde (%27,2) tüm izotipler düşük saptanırken 4'ünde (%36,3) IgM ve IgA izotipleri, 1'inde (%9,1) IgG ve IgA izotipleri, 1'inde (%9,1) ise sadece IgA izotipi düşüktü. Ayrıca 2 hasta Ig düzeyleri açısından hipogamaglobulinemisi saptanamamış olup aralıklı IVIG replasman ihtiyacı olması sebebiyle semptomatik hipogamaglobulinemi gelişmiş olabileceği ancak yeterli takip olmaması ve replasman sonrası görülen kontrol değerler sebebiyle laboratuvar değerlerine yansımadağı düşünüldü. Bu grupta 1 hasta hafif, 3 hasta ise orta şiddetli hipogamaglobulinemi değerlerine sahipti; hiçbir hastada şiddetli hipogamaglobulinemi yoktu. Bu hastaların 8'inde (%72,7) progresif hipogamaglobulinemi mevcuttu; yani semptomatik hipogamaglobulinemi gelişen hastaların büyük çoğunluğunun başlangıçta da hipogamaglobulinemisi mevcuttu. Hastaların %63,6'sı (n=7) fludarabin bazlı tedavi almaktaydı. Bu hastaların 6'sında (%54,5) ciddi/grade 3-4 (yatış gerektiren) enfeksiyonlar görüldü; yani semptomatik hipogamaglobulinemi gelişen

hastaların %54,5’inde enfeksiyonlar ciddi idi; Ig verilerine ulaşılabilen toplam 116 hastanın %5,1’inde hipogamaglobulinemiye bağlı ciddi enfeksiyonlar görüldü (Tablo 6.25). Genel olarak hipogamaglobulinemi gelişen hastalardaki enfeksiyon sıklığı hipogamaglobulinemi gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,329). Hipogamaglobulinemi gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında genel sağkalım açısından fark saptanmadı (p=0,433).

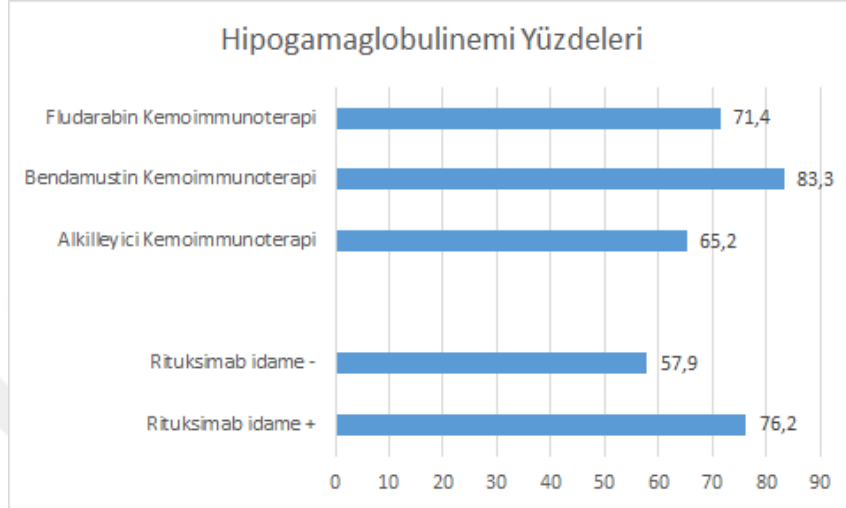
Tablo 6.25. Hipogamaglobulinemi sınıflamasına göre hastaların frekans dağılımları

Hipogamaglobulinemi, 116 hasta verisi	n (%)
Hipogamaglobulinemi (IgG, IgM, IgA)	
Başlangıç Ig düzeyi olanlar, 96 hasta verisi	84 (87,5)
De novo hipogamaglobulinemi	67 (69,7)
Progresif hipogamaglobulinemi	17 (17,7)
Başlangıç Ig düzeyi olmayanlar, 20 hasta verisi	7 (35)
Hipogamaglobulinemi (IgG)	39 (40,6)
De novo hipogamaglobulinemi	36 (37,5)
Hafif (4-6,99 g/L)	31 (32,2)
Orta (2-3,99 g/L)	5 (5,2)
Şiddetli (0-1,99 g/L)	-
Progresif hipogamaglobulinemi	3 (3,1)
Semptomatik hipogamaglobulinemi	11 (9,4)
De novo hipogamaglobulinemi	3 (2,5)
Progresif hipogamaglobulinemi	8 (6,8)
Grade ≥ 3 enfeksiyon	6 (5,1)

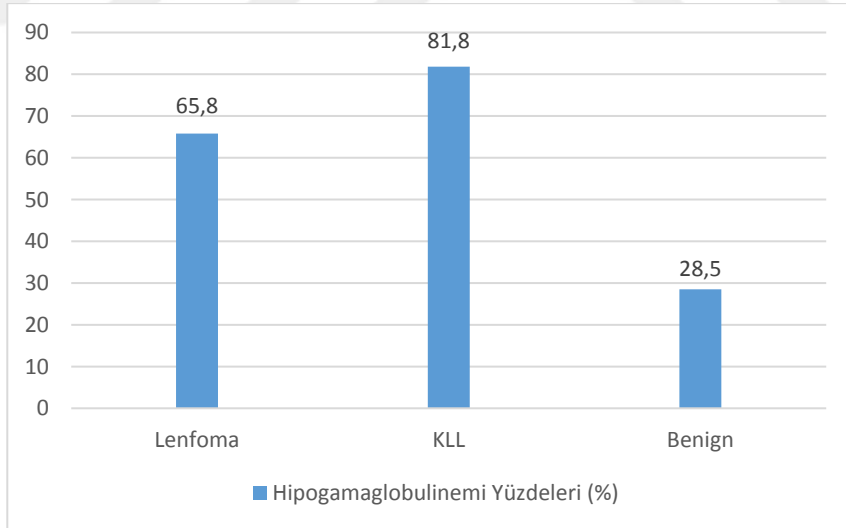
De novo hipogamaglobulinemisi olan hastalar arasında rituksimab kullanımından hipogamaglobulinemi gelişimine kadar geçen medyan süre 6 ay (IQR, 3-10,5) olarak görüldü. Progresif hipogamaglobulinemisi olan hastalarda da benzer şekilde rituksimab kullanımından hipogamaglobulineminin derinleşmesine kadar geçen medyan süre 6 ay (IQR, 3-12) olarak görüldü. De novo hipogamaglobulinemi süresi 18 ay (IQR, 12-24), progresif hipogamaglobulinemi süresi ise 24 ay (IQR, 10,5-30) olarak bulundu.

İdame rituksimab tedavisi alan hastalarda %76,2 (n=16) hipogamaglobulinemi gelişirken, idame tedavi almayan hastalarda oran %57,9’du (n=11) (p=0,217); idame rituksimab tedavisi alan hastalarda hipogamaglobulinemi gelişme oranı daha yüksekti; ancak bu fark anlamlı bulunmadı (Şekil 6.22). Benzer şekilde 2 grup arasında semptomatik hipogamaglobulinemi açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,469). Toplam ya da idame rituksimab tedavi doz sayısı ile hipogamaglobulinemi gelişimi arasında ilişki saptanmadı. Toplam rituksimab doz sayısı ile semptomatik hipogamaglobulinemi arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,427).

Kemoterapi bazlı tedavi sınıflaması ile tedaviler; fludarabin bazlı, bendamustin bazlı ve alkilleyici kemoterapi bazlı kemoimmunoterapi olarak gruplandırıldığında farklı tedavi seçeneklerindeki hipogamaglobulinemi gelişim oranları arasında fark olmadığı saptandı ($p=0,437$) (Şekil 6.22). Hipogamaglobulinemi gelişen hastaların tanı yaşı $58,0 \pm 13,4$ iken gelişmeyen hastaların ortalama tanı yaşı $55,1 \pm 11,7$ 'di ($p=0,252$). Her iki cinsiyette de hipogamaglobulinemi oranının aynı olduğu belirlendi (%68).



Şekil 6.22. Malign grupta tedavi alt gruplarına göre hipogamaglobulinemi yüzdeleri



Şekil 6.23. Hastalık alt gruplarına göre hipogamaglobulinemi yüzdeleri

Lenfoma grubunda hastaların %65,8'inde, KLL grubunda %81,8'inde ve benign grupta %28,5'inde hipogamaglobulinemi geliştiği görüldü (Şekil 6.23). Şekil 6.23'de görüldüğü gibi yüzdeler 0-100 arasında değişmekte olup bu gruplarda hasta sayılarına göre düzeltme yapıldığında yalnızca KLL ve benign grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,018$).

6.5. HBV Reaktivasyonu

Toplam 208 hastadan 190 hastanın tedavi öncesi hepatit seroloji bilgisine ulaşıldı. Bunlardan 96 (%46,1) hastanın HBV ile karşılaşmamış/aşılanmamış olduğu görüldü. 30 (%14,4) hastada aşı ile bağışıklık sağlanmış olup 51 (%24,5) hastada geçirilmiş HBV enfeksiyonu sonrası doğal bağışıklık kazanıldığı olduğu görüldü. 13 (%6,2) hasta ise tedavi öncesinde kronik HBV enfeksiyonu ile tedavisiz izlenmekte idi. Geçirilmiş HBV enfeksiyonu sonucu doğal bağışık ve kronik HBV enfeksiyonu ile izlenen toplam 64 hastadan 49'unda profilaksi altında tedaviye başlandığı görüldü. Geri kalan 15 hastanın profilaksi bilgisine ulaşılamadı. Mevcut veriler dahilinde ulaşılabildiği kadarıyla toplam 8 (%3,8) hastada HBV reaktivasyonu görüldü; bu hastalardan 3'ü kronik HBV enfeksiyonu ile takipli olup rituksimab tedavisi başladıktan sonra akut alevlenme gelişmiş olup 2'sinin profilaksi bilgisine ulaşılamadı; 4'ü karşılaşmış bağışık olup 3'ünün profilaksi bilgisine ulaşılamadı. Mevcut verilerle 13 hastada reaktivasyon gelişip gelişmediği belirlenemedi. HBV reaktivasyonu gelişen hastaların tamamı malign hastalık grubuna dahil idi. Reaktivasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yapılan analizlerde yaş, cinsiyet, sigara, ek hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

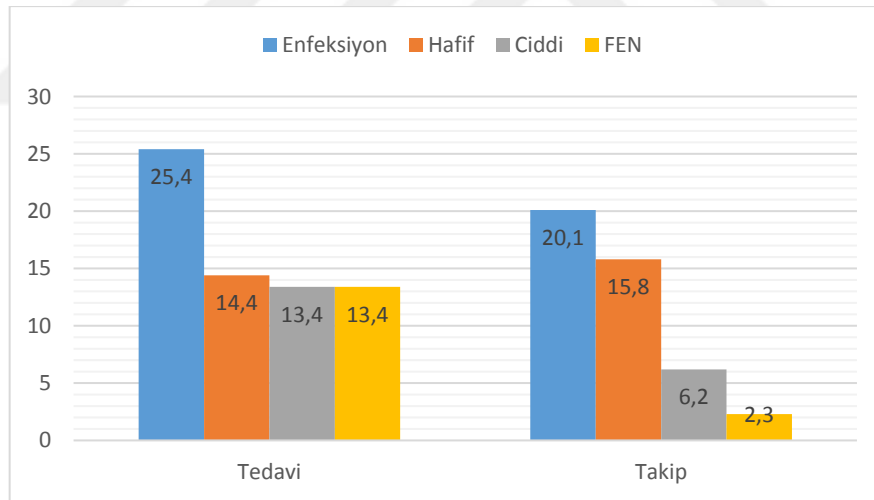
6.6. Enfeksiyonlar

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar tedavi başlangıcından ve rituksimab ilk dozundan itibaren enfeksiyonlar yönünden değerlendirildi. Tedavi sırasında ve takibinde enfeksiyonla ilişkili veriler 169 hasta için mevcuttu. Enfeksiyonlar indüksiyon tedavisi sırasında ve indüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra gelişen enfeksiyonlar olarak 2 grupta değerlendirildi. Ayaktan ve/veya oral antibiyotik ile tedavi edilen enfeksiyonlar hafif; yatış ve/veya intravenöz antibiyotik desteği gerektiren enfeksiyonlar ciddi enfeksiyon olarak tanımlandı. Tedavi sırasında enfeksiyon 53 (%25,4) hastada görüldü; hafif enfeksiyon 30 (%14,4), ciddi enfeksiyon 28 (%13,4) hastada görüldü. Tedavi tamamlandıktan sonra enfeksiyon toplam 42 (%20,1) hastada görülmüş olup hafif enfeksiyonlar 33 (%15,8), ciddi enfeksiyonlar 13 (%6,2) hastada görüldü. Tedavi sırasında ciddi enfeksiyon 28 (%13,4) hastada görülmüş olup bunların %67,8'i ($n=19$) febril nötropeni, %32,2'si ($n=9$) non-nötropenik enfeksiyon idi. Tedavi sırasındaki hafif enfeksiyonların ise %30'u ($n=9$) febril nötropeni iken %70'i ($n=21$) non-nötropenik enfeksiyon idi. Tedavi sırasında gelişen ciddi enfeksiyonlar sırasında hastaların %96,4'ü ($n=27$) lenfopenik idi. Tedavi tamamlandıktan sonra ciddi enfeksiyon 13 (%6,2) hastada görülmüş olup bunların %23'ü ($n=3$) febril nötropeni, %77'si, ($n=10$) non-nötropenik enfeksiyon idi. Hafif enfeksiyonların yalnızca %6'sı ($n=2$) febril

nötropeni idi. Tedavi tamamlandıktan sonra gelişen ciddi enfeksiyonlar sırasında hastaların %53,8'i (n=7) lenfopenik iken %46,2'si (n=6) non-lenfopenik idi (Tablo 6.26).

Tablo 6.26. Tedavi sırasında ve tamamlandıktan sonra takip süresince enfeksiyonların şiddetine ve tipine göre dağılımı

	Tedavi Sırasında, n (%)	Tedavi Tamamlandıktan Sonra, n (%)
Enfeksiyon	53 (25,4)	42 (20,1)
Hafif enfeksiyon	30 (14,4)	33 (15,8)
Febril nötropeni	9 (4,3)	2 (0,9)
Non-nötropenik enfeksiyon	21 (10)	31 (14,9)
Ciddi enfeksiyon	28 (13,4)	13 (6,2)
Nötropeni durumuna göre		
Febril nötropeni	19 (9,1)	3 (1,4)
Non-nötropenik enfeksiyon	9 (4,3)	10 (4,8)
Lenfopeni durumuna göre		
Lenfopenik enfeksiyon	27 (12,9)	7 (3,3)
Non-lenfopenik enfeksiyon	1 (0,4)	6 (2,8)



Şekil 6.24. Tedavi sırasında ve tedavi tamamlandıktan sonra takip süresince enfeksiyon görülen hastaların enfeksiyon şiddetine ve tipine göre yüzdeleri

Tüm kohortu tedavi sırasında ve sonrasında olarak ayırmadan rituksimab ilk dozdan itibaren enfeksiyon gelişimi açısından hastalık alt gruplarına göre karşılaştırmalı olarak değerlendirdiğimizde enfeksiyonlar; lenfoma grubunda 60 (%41,4) hastada, KLL grubunda 17 (%37,8) hastada, benign grupta ise 2 (%11,1) hastada görülmüş olup ciddi enfeksiyonlar lenfoma grubunda 27 (%18,6) hastada, KLL grubunda 10 (%22,2) hastada görüldü. Benign

grupta tedavi ve takip süresince hiçbir hastada ciddi enfeksiyon görülmedi. Malign grupta KLL ve lenfoma arasında tedavi süresince veya tedavi tamamlandıktan sonra hafif ve/veya ciddi enfeksiyonlar açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Lenfoma grubunda hafif enfeksiyon medyan sayısı 1 (IQR, 1-4), ciddi enfeksiyon medyan sayısı 1 (IQR,1-3) iken, KLL grubunda hafif enfeksiyon medyan sayısı 1 (IQR, 1-9), ciddi enfeksiyon medyan sayısı 1 (IQR, 1-3) olarak görüldü (Tablo 6.27).

Tablo 6.27. Tedavi başlangıcından itibaren hastalık alt gruplarında enfeksiyonların şiddetine ve sıklığına göre dağılımı

	Lenfoma (n=145)	KLL (n=45)	Benign (n=18)
Enfeksiyon*	60 (41,4)	17 (37,8)	2 (11,1)
Hafif enfeksiyon*	42 (29)	11 (24,4)	2 (11,1)
Ciddi enfeksiyon*	27 (18,6)	10 (22,2)	-
Enfeksiyon görülen hastalarda, enfeksiyon atak sayısı⁺			
Hafif⁺	1 (1-4)	1 (1-9)	1,5 (1-2)
Ciddi⁺	1 (1-3)	1 (1-3)	-

*n (%) ⁺ortanca (min-max)

Tedavi sırasında görülen ciddi enfeksiyon görülen 28 (%13,4) hastada toplam 32 ciddi enfeksiyon görülmüş olup bunların %18,7'si (n=6) pnömoni idi, 22'sinde (%68,7) odak belli değil iken, 1 hastada CMV reaktivasyonuna bağlı CMV gastroenteriti, 1 hastada aktif zona enfeksiyonu, 1 hastada HBV reaktivasyonu sonrası akut HBV enfeksiyonu, 1 hastada ise kronik osteomyelit nedeniyle yatış gerektiği görüldü. İndüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra ciddi enfeksiyon görülen 13 (%6,2) hastada toplam 17 ciddi enfeksiyon görülmüş olup bunların %47'si (n=8) pnömoni idi, 6'sının (%35,2) odağı belli değil iken 1 hastada kateter enfeksiyonu, 1 hastada kronik osteomyelit nedeniyle yatış gerektiği görüldü. Tedavi sırasında ciddi enfeksiyon gelişen hastaların 5'inde, tedavi tamamlandıktan sonra ise 3'ünde sepsis ve yoğun bakım ünitesinde takip gerekli olduğu görüldü.

Ciddi fırsatçı enfeksiyonlar kohortumuzda nadir görülmüştür. PCP şüphesi olan ve ampirik tedavi verilen hastalar olmakla birlikte kesin PCP pnömonisi olarak bildirilen hasta yoktu. KLL tanısı ile takip edilen 57 yaşında 1 (%0,4) hastada 1 kür R-FC sonrası CMV reaktivasyonuna bağlı CMV gastroenteriti gelişmiş olup bu nedenle hastane yatışı ve intravenöz antiviral tedavi gerekliliği olduğu görüldü. CMV reaktivasyonu sonrası tedaviye devam edilmemiş olup hasta takibinde remisyonda izlendi. VZV enfeksiyonu (zona enfeksiyonu) 3 (%1,4) hastada görüldü; 1 hastada yatış gerektiren düzeyde idi ve tedavi sırasında görüldü. 2 hastada tedavi sırasında, 1 hastada ise tedavi tamamlandıktan 3 ay sonra görüldü.

Rituksimab tedavisinin başlangıcından itibaren ilk ciddi enfeksiyon gelişimine kadar geçen medyan süre ise 3,2 ay (IQR, 0,5-6,1), indüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonraki ilk ciddi enfeksiyon gelişimine kadar geçen medyan süre 9,5 ay (IQR, 4,5-16) idi (Tablo 6.28). İndüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra ciddi enfeksiyon gelişen 13 hastanın rituksimab dozları ile ciddi enfeksiyon gelişimi arasındaki zamansal grafik Şekil 6.25'te gösterilmiştir. Rituksimab başlangıcından sonraki 1 yıl içinde 49 (%29,0) hastada enfeksiyon meydana geldi; 26 (%53,1) hastada ciddi enfeksiyon, 5 (%3,0) hastada ölümcül enfeksiyon tespit edildi.

Tablo 6.28. Tedavi başlangıcından itibaren ilk ciddi enfeksiyon gelişimine kadar geçen sürelerin hastalık alt gruplarına göre karşılaştırmalı değerlendirilmesi

	RTX ilk doz-İlk ciddi enfeksiyona kadar geçen süre (ay) ⁺	RTX ilk doz-Takipte ilk ciddi enfeksiyona kadar geçen süre (ay) ⁺
Tüm hastalar	3,2 (0,5-6,1) (0,3-33,5) 37	9,5 (4,5-16) (1,3-33,5)
Lenfoma	3,2 (0,4-4,8) (0,3-33,5) 27	8,4 (4,5-20,1) (4-33,5)
KLL	2,5 (0,5-10,3) (0,4-17,5) 10	9,5 (2,9-15) (1,3-17,5)

⁺ortanca (IQR) (min-max)



Şekil 6.25. Tedavi tamamlandıktan sonra ilk ciddi enfeksiyon gelişimi ile rituksimab dozları arasındaki zamansal grafik

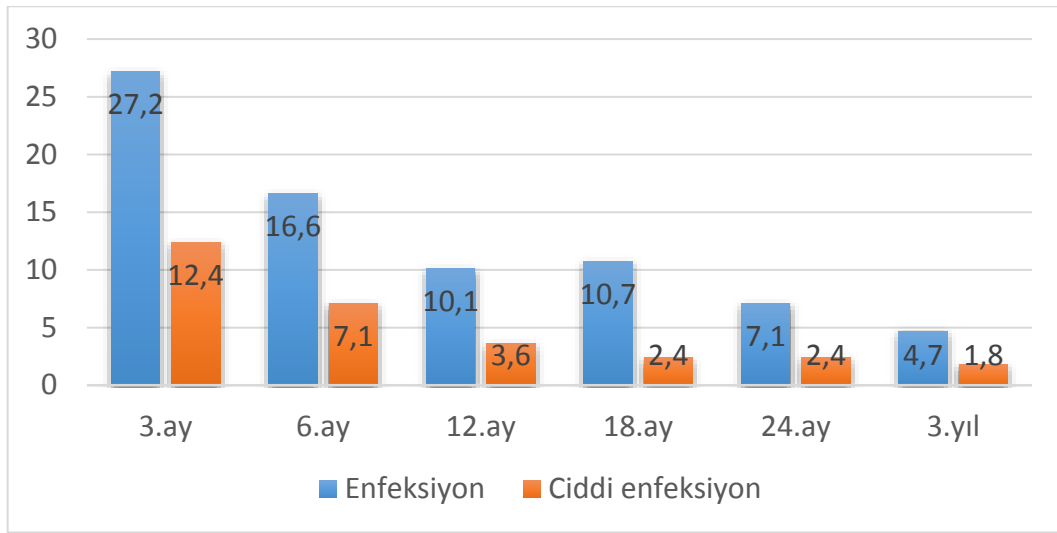
Tablo 6.29. İlk ciddi enfeksiyon tanı anında sitopenik hasta oranları

Ciddi enfeksiyon tanısında	
Lökosit sayısı⁺	2035 (1000-4613) (110-39710) ¹
Lökopeni*	
Yok	9 (25)
Grade 1	5 (13,9)
Grade 2	4 (11,1)
Grade 3	10 (27,8)
Grade 4	8 (22,2)
Nötrofil sayısı⁺	1040 (200-3215) (0-12880) ¹
Nötropeni*	
Yok	14 (38,9)
Grade 2	4 (11,1)
Grade 3	5 (13,9)
Grade 4	13 (36,1)
Lenfosit sayısı⁺	535 (343-983) (90-34350) ¹
Lenfopeni*	
Yok	4 (11,1)
Grade 1	8 (22,2)
Grade 2	7 (19,4)
Grade 3	16 (44,4)
Grade 4	1 (2,8)
Trombosit sayısı⁺	156 (118-246) (33-497) ²
Trombositopeni*	
Yok	18 (50)
Grade 1	13 (36,1)
Grade 2	1 (2,8)
Grade 3	4 (11,1)
Hb düzeyi⁺	10,3 (8,8-11,8) (6,7-13,9) ³
Anemi*	
Yok	8 (22,2)
Grade 1	11 (30,6)
Grade 2	13 (36,1)
Grade 3	4 (11,1)

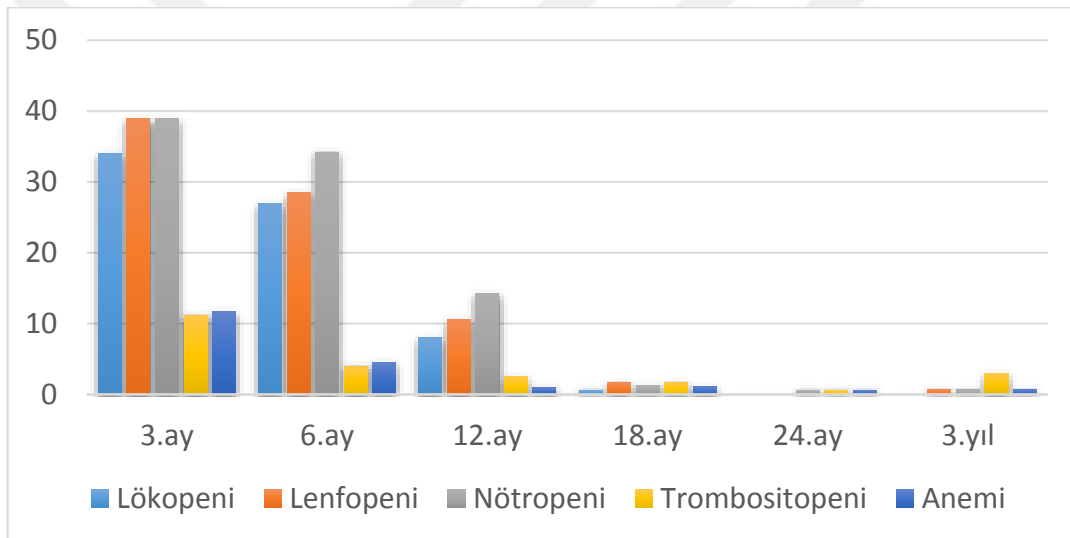
Kısaltmalar: Hb, hemoglobin

*n (%) ⁺ortanca (IQR) (min-max) ¹Lökosit, lenfosit ve nötrofil / μ L ²Trombosit $\times 10^9$ /L ³Hb g/dL

İlk ciddi enfeksiyon tanı anında hastaların medyan lökosit sayısı $2,03 \times 10^9$ /L (IQR, 1,00-4,61) olup 22 (%61,1) hastada grade 2-4 lökopeni olduğu saptandı. Medyan nötrofil sayısı $1,04 \times 10^9$ /L (IQR, 0,20-3,21) olup 22 (%61,1) hastada grade 2-4 nötropeni mevcuttu. Medyan lenfosit sayısı $0,53 \times 10^9$ /L (IQR, 0,34-0,98) olup 24 (%66,6) hastada grade 2-4 lenfopeni mevcuttu. Medyan trombosit sayısı 156×10^9 /L (IQR, 118-246) olup 5 (%13,9) hastada grade 2-3 trombositopeni mevcuttu. Medyan Hb düzeyi 10,3 g/dL (IQR, 8,8-11,8) olup 17 (%47,2) hastada grade 2-3 anemi mevcuttu (Tablo 6.29). İlk ciddi enfeksiyon sırasında hastaların çoğu lökopenik, lenfopenik, nötropenik ve anemik olarak saptandı.



Şekil 6.26. Zamana göre enfeksiyon insidans oranları



Şekil 6.27. Zamana göre sitopenik hasta oranları

Şekil 6.26 ve 6.27’de sitopenilerin enfeksiyonlarla ilişkisini vurgulamak amacıyla yıllara göre enfeksiyon insidansı ile sitopenik hasta oranları gösterilmiştir. Toplamda, kohorttaki enfeksiyonların insidans yoğunluğu 100 hasta-yılı başına 33,3 enfeksiyondur; ciddi enfeksiyonlar için 100 hasta-yılı başına 10,1 idi. Çalışmamızda enfeksiyon gelişen hastaların %62’sinde enfeksiyonlar Rituksimab kullanımını takip eden ve sitopeni oranlarının en yüksek olduğu ilk 1 yılda görüldü. 3.yıldan sonra ciddi enfeksiyon görülmedi. Tedavi tamamlandıktan sonra takip süresince hiçbir hastada ciddi enfeksiyon ilişkili ölüm görülmedi.

Tedavi tamamlandıktan sonraki takip sürecinde ciddi enfeksiyon 13 (%6,25) hastada görüldü. Takip sırasında ciddi enfeksiyon gelişen hastaların medyan yaşı 60,5 (IQR, 55,1-70,4) iken gelişmeyen hastaların medyan yaşı 57,4 (IQR, 49,2-65,5) idi; ciddi enfeksiyon gelişen hastaların %69,2’si (n=9) kadın iken gelişmeyen hastaların %45,8’i (n=81) kadın idi; yaş ve

cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,12$; $p=0,10$). Takip sırasında ciddi enfeksiyon gelişen 13 hastanın 8'i (%61,5) lenfoma, 3'ü (%38,5) KLL tanılı iken gelişmeyen hastaların %77,4'ü ($n=137$) lenfoma, %22,6'sı ($n=40$) KLL tanılı idi; iki grup arasında hastalık alt grupları yönünden anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da ileri evre hasta oranı daha yüksek bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Ciddi enfeksiyon ile ilişkili bulunmayan diğer faktörler arasında tanı anında kemik iliği tutulumu, B semptom varlığı, dalak tutulumu, ektranodal organ tutulumu, bulky kitle varlığı, intratekal tedavi/radyoterapi gibi ek tedaviler de yer aldı. İki grup başlangıç hemogram değerleri açısından karşılaştırıldığında ciddi enfeksiyon gelişen hastaların medyan Hb düzeyi 11,3 g/dL (9,2-12,3) iken, gelişmeyen hastalarda 12,8 g/dL (10,8-14,1) idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,031$). Diğer hemogram değerleri yönünden değerlendirildiğinde başlangıç lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları arasında anlamlı fark yoktu. Takip sırasında ciddi enfeksiyon gelişen hastaların medyan lenfopeni süresi 11,9 ay (IQR, 3,7-24,4) iken gelişmeyen hastalarda 14,7 ay (IQR, 6,9-26,4) olarak bulundu; medyan lenfopeni süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,36$). Ciddi enfeksiyon gelişen hastaların 8'inde (%72,7) lenfopeni 6 aydan uzun, 5'inde (%45,5) 12 aydan uzun, 3'ünde (%27,3) ise 24 aydan uzun süreli iken, gelişmeyenlerin %77,7'sinde ($n=101$) lenfopeni süresi 6 aydan uzun, %59,2'sinde ($n=77$) 12 aydan uzun, %30'unda ($n=39$) 24 aydan uzun süreli idi; her iki grup arasında lenfopeni süreleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,71$; $p=0,53$; $p=1$). Her iki grubun nüks oranları da benzerdi; ciddi enfeksiyon ile nüks arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı. Her iki grubun ölüm oranları da benzerdi; ciddi enfeksiyon gelişen hastalardan yalnızca 1'inde ölüm görüldü; KLL ile takip edilen ve 6 kür rituksimab ile bendamustin tedavisi alan hastada tedavi başlangıcından 1 yıl sonra endometrium kanseri gelişmiş olup takiben sepsis nedeniyle ölüm bildirilmiş. Her iki grup aldıkları medyan rituksimab doz sayısı yönünden karşılaştırıldığında ciddi enfeksiyon gelişen grubun medyan rituksimab doz sayısı 6 (IQR, 4,5-6) (min-max, 4-16) iken gelişmeyen grubun medyan rituksimab doz sayısı 6 (IQR, 6-8) (min-max, 1-18) idi; anlamlı fark saptanmadı ($p=0,13$) (Tablo 6.30).

Tablo 6.30. Malign hasta grubu için indüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra ciddi enfeksiyon gelişimi ile ilişkili olabilecek özelliklerin değerlendirilmesi

Lenfoma+KLL	Diğer (n=177)	Takipte Ciddi Enfeksiyon (n=13)	p değeri
Cinsiyet*			0,10
Kadın	81 (45,8)	9 (69,2)	
Erkek	96 (54,2)	4 (30,8)	
Aktif sigara*,129 hasta verisi	20 (16,7)	3 (33,3)	0,20
Sigara öyküsü*,129 hasta verisi	37 (30,8)	3 (33,3)	1,00
Tanı yaşı⁺	57,4 (49,2-65,5) (18-85)	60,5 (55,1-70,4) (51-83)	0,12
Primer Hastalık*			0,19
Lenfoma	137 (77,4)	8 (61,5)	
KLL	40 (22,6)	5 (38,5)	
Evre*			0,77
Erken	61 (36,7)	4 (30,8)	
İleri	105 (63,3)	9 (69,2)	
Tanıda Kİ tutulumu*			0,56
Yok	113 (63,8)	7 (53,8)	
Var	64 (36,2)	6 (46,2)	
B semptom varlığı*,89 hasta verisi			0,66
Yok	46 (54,8)	2 (40)	
Var	38 (45,2)	3 (60)	
Dalak tutulumu*			0,071
Yok	165 (93,2)	10 (76,9)	
Var	12 (6,8)	3 (23,1)	
Ekstranodal organ tutulumu*			0,64
Yok	158 (89,3)	11 (84,6)	
Var	19 (10,7)	2 (15,4)	
Bulky kitle*			1,00
Yok	170 (96)	13 (100)	
Var	7 (4)	0 (0)	
RTX doz sayısı⁺	6 (6-8) (1-18)	6 (4,5-6) (4-16)	0,13
İT tedavi*			1,00
Yok	169 (95,5)	13 (100)	
Var	8 (4,5)	0 (0)	
RT*			0,61
Yok	164 (92,7)	13 (100)	
Var	13 (7,3)	0 (0)	
Nüks*			0,71
Yok	146 (82,5)	10 (76,9)	
Var	31 (17,5)	3 (23,1)	
Exitus			p>0,05
Yok	162 (%91,5)	12 (%92,3)	
Var	15 (%8,5)	1 (%7,7)	

*n (%) ⁺ortanca (IQR) (min-max)

Tablo 6.30. (devamı) Malign hasta grubu için indüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra ciddi enfeksiyon gelişimi ile ilişkili olabilecek özelliklerin değerlendirilmesi

Lenfoma+KLL	Diğer (n=177)	Takipte Ciddi Enfeksiyon (n=13)	p değeri
Lökosit sayısı⁺	8890 (6875-19170) ¹	10420 (7600-88105) ¹	0,42
Nötrofil sayısı⁺	4700 (3245-6715) ¹	7370 (3320-7860) ¹	0,28
Lenfosit sayısı⁺	2100 (1450-8565) ¹	2210 (1400-71665) ¹	0,70
Trombosit sayısı⁺	229 (149-295) ²	196 (137-367) ²	0,99
Hb düzeyi⁺	12,8 (10,8-14,1) ³	11,3 (9,2-12,3) ³	0,031
Lenfopeni süresi, ay⁺	14,7 (6,9-26,4)	11,9 (3,7-24,4)	0,36
Lenfopeni süresi*			0,81
0-6 ay	29 (22,3)	3 (27,3)	
6-12 ay	24 (18,5)	3 (27,3)	
12-24 ay	38 (29,2)	2 (18,2)	
24-48 ay	33 (25,4)	2 (18,2)	
>48 ay	6 (4,6)	1 (9,1)	
Lenfopeni süresi*			0,71
0-6 ay	29 (22,3)	3 (27,3)	
>6 ay	101 (77,7)	8 (72,7)	
Lenfopeni süresi*			0,53
0-12 ay	53 (40,8)	6 (54,5)	
>12 ay	77 (59,2)	5 (45,5)	
Lenfopeni süresi*			1,00
0-24 ay	91 (70)	8 (72,7)	
>24 ay	39 (30)	3 (27,3)	

Kısaltmalar: Hb, hemoglobin

*n (%) ⁺ortanca (IQR) (min-max) ¹Lökosit, lenfosit ve nötrofil x10⁶/L ²Trombosit x10⁹/L ³Hb g/dL

6.7. Diğer Yan Etkiler

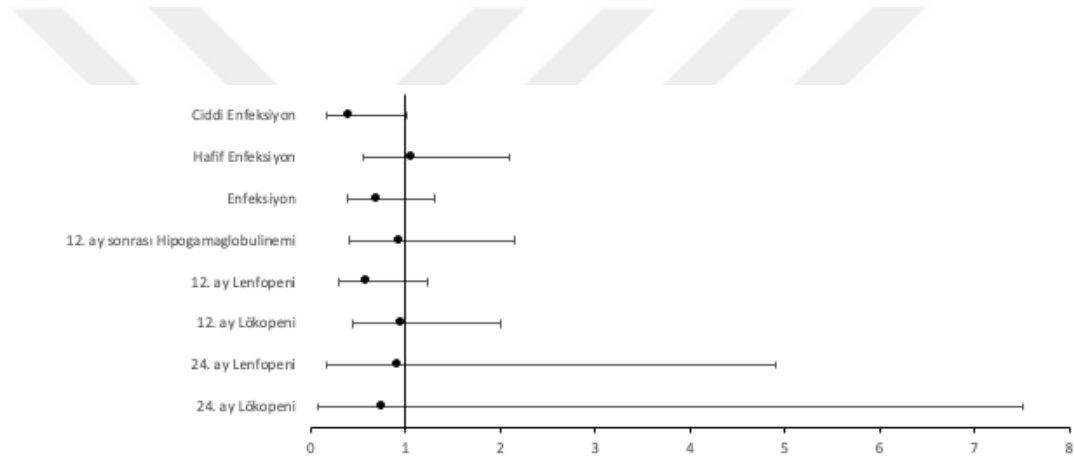
Rituksimab tedavisi ile toplam 8 (%3,8) hastada infüzyon ilişkili alerjik reaksiyon görülmüş olup bunlardan 4'ünde (%1,9) her tedavi öncesi desensitizasyon gerekli olduğu görüldü. Hiçbir hastada ciddi mukokutanöz reaksiyon gözlenmedi.

Hastaların tedavi başlangıcından günümüze kadar takibi süresince toplam 3 (%1,4) hastada ikinci primer malignite-solid organ malignitesi geliştiği görüldü. Bu hastalardan 1'i foliküler lenfoma tanısı ile takipli ve 6 kür R-CHOP sonrasında 12 doz rituksimab tedavisi almış olup ilk dozdan 4,5 yıl sonra kolon kanseri, 1'i KLL tanısı ile takipli ve 6 kür R-Benda tedavisi almış olup ilk dozdan 1,5 yıl sonra endometrium kanseri, 1'i ise foliküler lenfoma tanısı ile takipli ve 4 doz haftalık rituksimab tedavisi almış olup ilk dozdan 6 ay sonra mesane kanseri tanısı almıştır. Rituksimab ilk dozu ile malignite gelişimi arasında medyan süre 1,5 yıldır. SMZL

ile takipli ve 4 kür R-F tedavisi aldıktan sonra remisyona giren 1 hastada tedavi başlangıcından itibaren 5.yılda DBBHL transformasyonu görüldü.

Ayrıca incelememizde tedavi sırasında ve tedavi tamamlandıktan sonraki takibinin ilk yılında 3 hastada arteriyel tromboz ilişkili 4 hastada venöz tromboz ilişkili olmak üzere az sayıda trombotik olay geliştiği de gözlemlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan PMBHL tanılı ve intrakranyal kitle nedeniyle intratekal tedavi alan 1 hastada R-CHOP ilk kür tedaviden 10 gün sonra bilinç durumunda değişiklik sebebiyle PML şüphesi olduğu ve tedaviye ara verildiği görüldü; ileri incelemeler sonucu PML olarak değerlendirilmediği ve rituksimab içeren kemoimmunoterapiye devam edildiği gözlemlendi. Kohortumuzda hiçbir hastada rituksimab ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati gözlemlenmedi.



Şekil 6.28. Rituksimab doz sayısı ile yan etkiler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

6 doz veya daha az rituksimab alan ve 6 dozdan fazla rituksimab alan hastaları karşılaştırdığımızda enfeksiyonlar, uzayan hipogamaglobulinemi, uzayan lenfopeni ve lökopeni açısından anlamlı fark yoktu (Şekil 6.28).

6.8. Benign Hastalıklar

OİHA tanısı ile kaydedilen 72 hastadan tanısı doğrulanamayan 15 hasta dışlandıktan sonra geriye kalan primer ve sekonder OİHA tanılı hastaların (n=57) verileri ayrıntılı olarak incelendi. 1 (%1,7) hastanın karaciğer sirozu olması sebebiyle tedavisiz izlenmesi planlanmış olup diğer hastalara tedavi başlandığı görüldü. Tedavi edilen hastaların (n=56) büyük çoğunluğunun ilk basamak tedavide steroid ile izlendiği görüldü. Primer OİHA ile izlenen 53 (%92,9) hastanın 44'ünde (%83) remisyon bilgisine ulaşamadı. Remisyon bilgisine ulaşılabilen 9 hastadan tek basamak steroid tedavisi ile remisyona giren hasta olmadığı görüldü.

Yalnızca 1 (%1,7) hastada ilk basamak tedavide tek başına rituksimab verildiği görüldü; rituksimab sonrası remisyona giren hasta takip süresince remisyonda izlendi. 4 (%7) hastada ilk basamak tedavide steroid ile birlikte rituksimab verilmiş olup bu tedavi ile 3 (%5,2) hastada kalıcı remisyon sağlandığı, 1 (%1,7) hastada nüks geliştiği görüldü. Refrakter OİHA ile takip edilen ve sonraki basamaklarda rituksimab tedavisi verilen verisine ulaşılabilen hastalar (n=13) arasında 3 (%5,2) hastanın rituksimab sonrası remisyona girdiği görüldü, hiçbir hastada kalıcı remisyon görülmedi.

İTP tanısı ile kayıtlı 760 hastadan tanısı doğrulanamayan 322 hasta dışlandıktan sonra geriye kalan primer ve sekonder İTP tanılı hastalar (n=438) ayrıntılı olarak incelendi. Toplam 33 (%7,5) hastanın tedavisiz izlendiği görüldü. Hastaların büyük çoğunluğunda ilk basamak tedavide tek başına veya diğer tedaviler ile kombine şekilde steroid verildiği görüldü. Hiçbir hastada ilk basamak tedavide rituksimab verilmemiş olup refrakter İTP ile takip edilen hastalardan verilerine ulaşılabilen ve rituksimab tedavisi alan 31 (%7) hastanın %32,2'si (n=10) remisyona girmiş olup %19,3'ünde (n=6) kalıcı remisyon sağlandığı görüldü.

İTP nedeniyle tedavi edilen değerlendirilebilir 10 hasta çalışmamıza dahil edilmiş olup bu grupta medyan yaş 35,5'ti ve hastaların %70'i (n=7) kadındı. Rituksimab tedavisine başlamadan önce 10 hastanın 7'sine (%70) splenektomi uygulanmış olup rituksimab tedavisi başladığında tüm hastalar başka immunsupresif tedaviler de almıştı. İncelediğimiz rituksimab tedavisi alan İTP hastaları rituksimab tedavisini standart dozda (375 mg/m²) haftalık/4 hafta protokolü ile almıştı. Rituksimab tedavisi ile 10 hastanın 8'inde (%80) tam yanıt edildiği görüldü. Yanıt veren 8 hastadan 8'i de hastanemizdeki son takip kayıtları itibariyle halen tam yanıtı idi, ek tedavi ihtiyacı olmadığı görüldü.

OİHA nedeniyle rituksimab tedavisi alan değerlendirebildiğimiz 8 hasta çalışmamıza dahil edilmiş olup medyan yaş 57,5, kadın/erkek oranı 7/1 olarak görüldü. 8 hastanın 3'üne rituksimab öncesi splenektomi uygulanmış ve rituksimab tedavisi başladığında 3 hasta başka immunsupresif tedaviler de almıştı. Rituksimab tedavisi ile eş zamanlı olarak başka immunsupresif tedaviler alan 3 hasta da dahil olmak üzere 8 hastanın 5'inde tam yanıt edildiği görüldü. Rituksimab ile Hb düzeyinde en az 1,5 g/dL artış olan tüm hastalar, rituksimab tedavisi sona erdikten en az 1 ay sonra Hb düzeyini 10 g/dL'nin üzerinde korumuştur. Yanıt veren 5 hastanın tümü hastanemizdeki son takip kayıtları itibariyle halen tam yanıtı idi, ek tedavi ihtiyacı olmadığı görüldü.

7. TARTIŞMA

Rituksimab, hematoloji, romatoloji, immunoloji gibi uzmanlık alanları başta olmak üzere günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Güvenlik profili üzerine günümüze kadar yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Literatürde rituksimabın hematolojik hastalıklarda kullanımı ile ilgili uzun dönemde özellikle sitopeniler ile ilişkisinin ve bağışıklık yanıtı üzerindeki uzun dönem yan etkilerinin yetişkinlerde hematolojik malign ve benign durumların karşılaştırılarak değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır.

Çalışmamızda hematolojik malign ve benign hastalıklarda rituksimab kullanımının uzun dönemde hemogram parametreleri üzerine etkisi değerlendirildi. Rituksimabın sitopenilerle ilişkisinin değerlendirildiği çalışmamızda sitopeniler ile ilişkili olabilecek özellikle rituksimab ile kombine olarak verilen kemoterapi, hastaların başlangıçtaki hemogram değerleri, hastaların tanı yaşı ve hastalık alt tipi gibi faktörlerin etkisi göz önünde bulundurularak karşılaştırma yapıldı. Literatürde tedavi ile ilişkili sitopenilerin başta enfeksiyonlar olmak üzere tedavi ilişkili sekonder maligniteler, nüks, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (94). Bu çalışma ile rituksimab tedavisi verilen hematolojik malign ve benign hastalıklarda sitopenilerin prevalansı ve klinik önemi hakkında objektif bir fikir oluşmasına katkı sağlamak amacıyla sitopeni gelişimi, başlangıç zamanı, süresi ve diğer klinik parametrelerle korelasyonu incelendi.

Çalışmamız daha önce bildirilen bazı raporlara benzer şekilde rituksimab tedavisinin geç başlangıçlı ve uzamış sitopeniler ile ilişkili olabileceği hipotezini desteklemektedir. Bu çalışmalarda bildirilen en yaygın sitopeni tipi nötropeni olup izole nötropeni ve/veya trombositopeni/anemi ile birlikte görülmüştür (34-39). Erken başlangıçlı sitopeniler, genellikle kemoterapinin komplikasyonudur (32). Rituksimab tedavisini takiben geç başlangıçlı nötropeni nadir değildir. Geç başlangıçlı nötropeni (izole veya trombositopeni veya anemi ile birlikte), hastaların %5-15'inde, rituksimab uygulamasından 1 ay ila 1 yıl sonra ortaya çıkabilir (8, 35). Romatoid artrit ve otoimmün hastalıklarda rituksimab ilişkili geç başlangıçlı nötropeni ile ilgili veriler çok daha sınırlıdır (35). Salmon ve arkadaşları, geniş prospektif bir kohortta romatoid artrit ve otoimmün hastalıklarda geç başlangıçlı nötropeninin nadir (RA'da %1,3, OİH'de %2,3) ve komplikasyonların orta şiddette olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada da önceki otoimmün hastalıklar ve lenfomalarla ilgili çalışmalardakine benzer şekilde ortalama başlangıç süresi 5 ay olarak bulunmuştur (35). Mevcut çalışmalar değerlendirildiğinde benign hastalıklarda rituksimab sonrası geç başlangıçlı nötropeni sıklığı hematolojik malignitelerde bildirilenden çok daha düşüktür (35). Bizim çalışmamızda da benign hastalık grubunda geç

başlangıçlı nötropenin hiçbir hastada gelişmediği görüldü. Rituksimab ilişkili nötropenin çoğunlukla asemptomatik olması ve romatolojik hastalıklarda takip sıklığının az olması, hematolojik maligniteleri olan hastalarda daha sık nötropeni saptanmasını açıklayacak sebeplerden biri olabilir (35). KLL hastalarında yapılan çalışmalarda, tek başına FC alanlar ile R-FC alanlar karşılaştırıldığında; R-FC alanlarda uzamış ve/veya geç başlangıçlı nötropeni daha sık gözlenmiş; uzamış nötropeni sıklığı %8,5, geç başlangıçlı nötropeni sıklığı ise %14,8 olarak bulunmuş (1). Çalışmamızda hastaların %41,8'inde uzamış nötropeni, %3,3'ünde rituksimab başlangıcından medyan 4,6 ay sonra geç başlangıçlı nötropeni geliştiği görüldü. Geç başlangıçlı nötropeni sıklıkla birkaç gün içinde kendiliğinden düzelen asemptomatik seyir göstermekle birlikte daha nadiren kronik seyirli, filgrastime zayıf yanıt veren karakterde, enfeksiyonlar ve daha ciddi problemlerle ilişkili olabilir (36, 37). Bizim kohortumuzda geç başlangıçlı nötropeni düzelme süresi medyan 2,6 ay olarak bulunmuş olup geç başlangıçlı nötropeni gelişen hastalarda geç nötropeni süresince ciddi enfeksiyon bildirilmediği görüldü; istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte erken başlangıçlı olup tedavi sonrasında uzayan nötropeni gelişen hastaların ise %10,3'ünde uzayan nötropeni süresince ciddi enfeksiyon geliştiği görüldü. Bazı vaka raporları enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkili geç başlangıçlı nötropeni tanımlamakta olup bir meta-analizde rituksimab öncesi KT tedavisi ve dört dozdan fazla rituksimab uygulanmasının enfeksiyöz komplikasyon riski artmadan daha yüksek gecikmiş nötropeni riski olduğunu ortaya koymuştur (34, 38).

B hücrelerinin tamamen tükenmesi rituksimab uygulamasının tedavi etkinliğinin temelini oluşturur (76). Rituksimab tedavisinin major yan etkisi, son rituksimab infüzyonu sonrası yaklaşık 6-9 ay boyunca devam eden, B hücre depleksiyonudur (8). Rituksimabın kesilmesini takiben B hücre yenilenmesi süreci çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir ve RA hastalarında yapılan küçük bir çalışma, B hücre yenilenmesi için ortalama 8 aylık bir süre bildirmiştir (74). SLE ve AAV için rituksimab tedavisini takiben uzamış B hücre depleksiyonu rapor edilmiştir; çalışmaya dahil edilen toplam 37 hastanın %92'si siklofosfamid almış olup uzun süreli B hücresi tükenmesinin bir nedeni olarak siklofosfamid ve rituksimabın sinerjistik etkisinden şüphelenilmiştir (75). B hücre tükenmesi tedaviyi takiben günler içinde meydana gelir ancak yenilenme süreci tedavinin dozu ve süresi, altta yatan klinik durum, yaş gibi birçok faktöre bağlıdır (80). Lenfoma tedavisi sonrası B hücrelerinin tedavi öncesi seviyesine dönmesi ortalama 12 ay sonra gerçekleşmiş (81). Bu süre tedavi dozuna ve eş zamanlı tedavilere de bağlı olarak değişebilir. Rituksimab monoterapisi alan hastalarda, B hücre tükenmesi 6 aya kadar sürerken, KT ile kombine tedavi sonrası 18-24 aya kadar uzayabilir (82). Literatürde özellikle lenfoma hastalarında ve KT ile kombine rituksimab tedavisi alan hastalarda olasılıkla sinerjistik etki ile açıklanabilecek 48 aya kadar uzayan lenfopeni bildirilmiş. Burada ortalama B hücre

yenilenmesi için literatürde bildirilen süre 12 ay; rituksimab monoterapisi alan hastalarda yaklaşık 6 ay iken, KT ile kombine tedavide 18-24 ay olarak bildirilmiş olup 48 aya kadar uzayan vakalar rapor edilmiş. Çalışmamızda hastaların tedavileri tamamlandıktan sonra %67,7 hastada lenfopeni mevcut olup lenfopeni süresi medyan 14,2 ay (IQR, 6,6-25,9) olup en kısa 20 gün en uzun 104,2 ay olduğu görüldü. 38 hastada ise takibi süresince düzelme görülmedi ve lenfopenisi düzelmeyen 38 hastanın medyan lenfopeni süresi 27,5 ay (IQR, 12,6-42,8) olarak görüldü. Çalışmamızda yaklaşık 48.aya kadar lenfopenik hasta oranı azalarak seyretti; yaklaşık 2 ila 9.yıllar arasında sabit kaldı. 9 yıla kadar uzayan lenfopeni görüldü.

Çalışmamızda ayrıca rituksimab öncesi ve sonrası kantitatif immünoglobulinleri ölçülen hastalarda rituksimabın etkisi incelendi. Çoğu hastada rituksimab, mevcut antikor seviyelerini önemli ölçüde azaltmaz çünkü antijene özgü IgG, yüzey CD20'sini eksprese etmeyen plazma hücreleri tarafından üretilir. Bununla birlikte, bir hasta alt grubu, kalıcı ve klinik olarak anlamlı olabilen, ciddi enfeksiyonlara neden olan ve enfeksiyonları önlemek için antibiyotik profilaksisi veya immünglobulin replasman tedavisi gerektiren hipogamaglobulinemi geliştirir. Rituksimabın yaygın kullanımına ve klinik olarak önemli hipogamaglobulinemi raporlarına rağmen bununla ilgili hastaların takibi açısından ortak kılavuzlar oluşturulmamıştır. Birçok sayıda yayın rituksimab alan hastalarda uzamış ve semptomatik hipogamaglobulinemi tanımlamıştır. Bu gelişmeler ışığında rutin immunolojik taramaya yönelik bazı gelişmeler olmuştur. Rituksimab Uzlaşım Uzman Komitesi, RA tedavisi için rituksimab başlatılmadan önce, her rituksimab döngüsünden önce IgG düzeylerinin ölçülmesini önermiştir. Bu önerilere rağmen rituksimabın kullanıldığı birçok uzmanlık alanında bu rutin immunolojik değerlendirme gerçekleşmemektedir (95). Bu çalışmada da rituksimab alan hastaların önemli bir kısmında; %53,8'inde tedavi öncesi; %44,2'sinde ise tedavi öncesi ve sonrasındaki takibi boyunca immünglobulin düzeylerinin değerlendirilmediği görüldü. Başlangıçta normal serum IgG seviyelerine sahip olan B hücreli lenfomalı 211 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, %39'unda hipogamaglobulinemi ve %6,6'sında tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, %7'sinde enfeksiyonların kontrolü için IVIG replasmanı gerekliliği görülmüş (29). Londra'da yapılan 114 hastanın, 1 yıllık retrospektif çalışmasında rituksimab alan hastaların %24'ünde hipogamaglobulinemi geliştiği görülmüş (96). Rituksimabın neden olduğu hipogamaglobulinemi ve enfeksiyonlarla ilişkisi yaklaşık 5000 hastayı kapsayan geniş bir kohort çalışmasında incelenmiş olup başlangıçta IgG düzeyi değerlendirilen hastaların %20'sinde yeni gelişen ya da progresif hipogamaglobulinemi gözlenmiş ve grubun tamamında hipogamaglobulinemi ilk rituksimab tedavisinden sonraki 18 ay boyunca, çoğu ilk 6 ayda meydana gelen, yaklaşık %30'u hastaneye yatış gerektiren ciddi enfeksiyonlar görülmüş (95). Rituksimab tedavisi alan RA hastalarının uzun dönem -9,5 ve 11 yıl- izleminde genel olarak,

rituksimab ile tedavi edilen hastaların %22,4'ünde IgM, %3,5'inde IgG düzeyleri 4 aydan daha uzun süre düşük seyretmiştir ve bu hastalarda ciddi enfeksiyon oranları IgG düzeyi düşük olan hastalarda hipogamaglobulinemi öncesinde, sırasında ve sonrasında benzer olup hiç hipogamaglobulinemi gelişmeyen hastalardan daha yüksek bulunmuştur (46). Çalışmamızda tedavi öncesi Ig düzeylerinin değerlendirildiği 96 hastanın analizi 67'sinde (%69,7) de novo, 17'sinde (%17,7) progresif olmak üzere toplam 84'ünde (%87,5) yeni gelişen/progresif hipogamaglobulinemi mevcut olup %9,5 semptomatik hipogamaglobulinemi tespit ettik. Semptomatik hipogamaglobulinemi gelişen hastaların 8'inde (%72,7) progresif hipogamaglobulinemi mevcuttu; semptomatik hipogamaglobulinemi gelişen hastaların büyük çoğunluğunun başlangıçta da hipogamaglobulinemisi mevcuttu. Bu hastaların 6'sında (%54,5) ciddi/grade 3-4 (yatış gerektiren) enfeksiyonlar görüldü; yani semptomatik hipogamaglobulinemi gelişen hastaların %55'inde enfeksiyonlar ciddi idi; tüm kohortun %2,9'unda hipogamaglobulinemiye bağlı ciddi enfeksiyonlar görüldü. Bu durum başlangıçta da Ig düzeylerinin rutin taranmasının, rituksimab tedavisi sonrası ciddi enfeksiyöz komplikasyonlara yatkın hastaları belirlemeye yardımcı olabileceğini gösterir. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte genel olarak hipogamaglobulinemi gelişen hastalardaki enfeksiyon sıklığı hipogamaglobulinemi gelişmeyen hastalara göre daha yüksekti. Rituksimab doz sayısı ile hipogamaglobulinemi riski arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte idame rituksimab tedavisi alan hastalarda daha yüksek hipogamaglobulinemi oranları görüldü. Ayrıca semptomatik hipogamaglobulinemisi olan hastaların %63,6'sı fludarabin bazlı tedavi almıştı. Bu konuda daha fazla geniş kohortlu ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Ritüksimab, özellikle antiHBc total seropozitif hastalarda, CD20 pozitif B hücreli non-Hodgkin lenfoma (CD20+ NHL) olan HBsAg seronegatif hastalarda hepatit B virüsünün (HBV) reaktivasyonuna neden olur. HBV hiperendemik bir bölgede aşılınmamış HBsAg seronegatif erişkinlerde nispeten yüksek antiHBc seropozitifliği prevalansı nedeniyle, rituksimab ile ilişkili reaktivasyon gelişimini etkileyen ek faktörlerin araştırılması amaçlandı. Ritüksimab ile tedavi edilen hastalarda HBV reaktivasyonu görülebilir; bazı vakalarda reaktivasyon ilişkili fulminan hepatit, karaciğer yetmezliği ve ölüm görülebilir (7). Reaktivasyon oranları birçok faktöre göre değişiklik gösterir. Genellikle rituksimab tedavisinin başlangıcından 3 ay sonrası ile bitiminden 1 ay sonrasına kadar gelişme riski vardır; bazı durumlarda bitiminden 2 yıldan daha uzun bir süre sonra da görülebilir (47-49). Reaktivasyon riski erkek cinsiyet, HBsAg pozitifliği, precore mutant HBV, yüksek HBV DNA düzeyi, transplant alıcıları, lenfoma hastaları ve eşzamanlı kombinasyon kemoterapisi veya steroid alanlarda artar (50-52). En yüksek reaktivasyon oranları kombinasyon kemoterapisi alan ve

profilaksi verilmeyen HBsAg pozitif hastalarda görülür (53). Rituksimab ile tedavi edilen hastalar HBV reaktivasyonu riski taşır ve bu nedenle tedaviye başlamadan önce HBV için taramalıdır. Van Vollenhoven ve arkadaşlarının rituksimab ile tedavi edilen 401 RA hastasının 11 yıllık uzun dönem izleminde hiçbir hastada HBV reaktivasyonu bildirilmemiştir (46). Çalışmamızda 8 (%4,2) hastada reaktivasyon gelişmiş olup tümü malign grupta görüldü. Reaktivasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yapılan analizlerde yaş, cinsiyet, sigara, ek hastalık varlığı ve medyan rituksimab doz sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ritüksimab kullanımını takiben bildirilen enfeksiyon prevalansı oldukça değişkendir; popülasyonların heterojenliği ve farklı çalışma tasarımları nedeniyle %10 ile %70 arasında değişmektedir. Mart 2021’de JAMA’da yayınlanan geniş kohortlu onkolojik ve non-onkolojik hastalardan oluşan pediatrik bir rituksimab çalışmasında toplam enfeksiyon insidansı 100 hasta-yılı başına 64, ciddi enfeksiyon insidansı 100 hasta-yılı başına 13 olarak görülmüş ve en yaygın olarak rituksimab kullanımını takiben ilk 6 ayda gözlenmiş (97). Van Vollenhoven ve arkadaşlarının rituksimab ile tedavi edilen RA hastalarının klinik bir deneme programından uzun dönemde 9,5 ve 11 yıllık gözlemleri sonucu tüm ciddi enfeksiyonların oranı 100 hasta-yılı başına 3,94 olarak bulunmuş olup enfeksiyon oranları zaman içinde ve birden fazla rituksimab dozunda sabit kalmıştır (46). Non-Hodgkin lenfomada rituksimabın tek kollu çalışmalarında hastaların <%5’inde ciddi enfeksiyonlar meydana gelmiştir (7). Bizim kohortumuzda toplamda enfeksiyonların insidans yoğunluğu 100 hasta-yılı başına 33,3 enfeksiyondur; şiddetli enfeksiyonlar için 100 hasta-yılı başına 10,1 idi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların %13’ünde tedavi sırasında, %6’sında ise tedavi tamamlandıktan sonraki takibi süresince ciddi enfeksiyon geliştiği görüldü. Çalışmamızda enfeksiyon gelişen hastaların %62’sinde enfeksiyonlar rituksimab kullanımını takip eden ilk 1 yılda görüldü. Hematolojik malignite ve solid organ transplantasyonlarında rituksimab kullanımı artmış enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkilendirilirken buna karşılık otoimmün hastalıklarda rituksimab kullanımı ile enfeksiyöz komplikasyonlar daha nadir görülür; bu muhtemelen daha düşük kümülatif rituksimab dozları ve daha az eşzamanlı immunsupresif tedavi uygulanması ile ilgilidir (44-46). Çalışmamızda enfeksiyonlar belirgin şekilde malign grupta daha fazla görüldü; benign grupta ciddi enfeksiyon tedavi ve takip süresince gözlenmedi. Aksoy ve arkadaşlarının çalışmasında rituksimab ile tedavi edilen hastalarda CMV enfeksiyonunun HBV enfeksiyonundan sonra ikinci en sık viral enfeksiyon olduğu görülmüş. Aynı çalışmada VZV enfeksiyonu rituksimab ile tedavi edilen lenfoma hastalarında %9,4 sıklıkla üçüncü en sık enfeksiyon olarak saptanmış (53). Başka bir çalışmada ise 7 yıldan uzun süreli takip sırasında ilk yılda VZV enfeksiyon sıklığında anlamlı bir artış görülmüş ancak genel insidanda anlamlı

bir fark görülmemiş (56). Bu verilere göre kohortumuzda fırsatçı viral enfeksiyonlar nadir görüldü ancak HBV reaktivasyonu gelişen bazı hastaların takibinde siroz geliştiği görüldü; CMV reaktivasyonu mortalitesi yüksek yatış gerektiren ciddi bir enfeksiyon olarak seyretti ve takibinde tedavinin kesilmesine yol açtı; VZV enfeksiyonlarından biri de şiddetli yatış gerektiren düzeyde enfeksiyon olarak bildirilmişti. Viral reaktivasyonlar nadir de olsa ciddi advers olaylar olarak kaydedilmiştir. Aksoy ve arkadaşları tarafından, idame tedavisi sırasında lenfomalı hastalarda rituksimabın enfeksiyöz komplikasyonlarını değerlendiren sistematik bir derleme ve meta-analizde, idame alan hastalarda almayanlara göre enfeksiyon oranlarının anlamlı ölçüde arttığı görülmüştür (41). Çalışmamızda tedavi sırasında veya sonrasındaki takip sürecinde ciddi enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında medyan rituksimab doz sayıları arasında anlamlı fark yoktu. Rituksimab doz sayısının artışının enfeksiyon riskini artırmadığı gözlemlendi.

Rituksimab ile ilgili klinik deneyler, hastaların %50 ila %90'ında infüzyon reaksiyonları bildirmiştir, ancak bu reaksiyonlar çoğu durumda hafif olmuştur. Klinik deneylerin dışında, çok daha düşük oranlarda rapor edilmiştir. Ciddi infüzyon reaksiyonlarının insidansı, çalışmalar arasında %1 ila %4'tür. Reaksiyonlar çoğunlukla ilk dozu takiben ortaya çıkar, ancak daha sonraki dozları takiben reaksiyonlar mümkündür (97). Ciddi infüzyon reaksiyonu insidansı mevcut çalışmalar ile uyumludur. Çalışmamızda rituksimab infüzyonu ile ilişkili reaksiyonlar yaygın değildi ve nadiren şiddetli reaksiyonlar görüldü.

Rituksimabın kanser riskini artırıp artırmadığı ile ilgili veriler çalışmalarda da henüz net değildir. Çalışmamızda 3 (%1,4) hastada rituksimab ilk dozundan medyan 1,5 yıl sonra ikinci primer malignite-solid organ maligniteleri geliştiği görüldü; tümü malign hasta grubunda görüldü.

Çalışmaya rituksimab tedavisi alan hematolojik malign ve benign hastalık alt grupları dahil edilmiş olup temelde malign ve benign hasta grubunu olmak üzere hastalık alt gruplarını karşılaştırarak yan etkilerin değerlendirilmesi planlanmıştır. Ancak benign hasta grubunda hem rituksimabın genellikle ilk basamak tedavide kullanılmaması sebebiyle hem de rituksimab ile genellikle remisyon sağlanamamış olması nedeniyle bu hasta grubunda aldıkları farklı immunsupresif tedavilerin etkileri ve mevcut hastalık aktivitesi sebebiyle özellikle hemogram verileri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı değerlendirme ve karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif çalışmaların doğası gereği bu çalışmada da tıbbi kayıtlardaki eksiklik ya da yanlışlıklar sebebiyle araştırdığımız advers olaylar-sonlanımlar üzerinde ölçülemeyen etkilere karşı saptama yanlışlığı riski taşımaktadır. Ayrıca immunglobulin verilerinin seyrekliği ve düzensiz takibi; hipogamaglobulinemi ve hemogram değerleri ile

enfeksiyonlar arasındaki ilişkilerin kesin bir şekilde araştırılmasını engellemiştir. Ayrıca subklinik olayların veya merkezimiz dışında gelişen enfeksiyon ve diğer advers olayların yakalanması ile ilgili eksiklikler olabileceği de göz önünde bulundurulduğunda bu konuda daha fazla geniş prospektif çalışmalar yapılmalıdır.



8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Rituksimab tedavisi alan hematolojik hastalıklarda rituksimabın uzun dönemde hemogram değerleri üzerine yan etkileri ve bu etkilerin klinik sonuçları ve rituksimab ilişkili diğer yan etkiler değerlendirildiğinde;

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların analizi sonucu lenfopeni ve nötropeni oranları ilk 6 ayda belirgin şekilde yüksekti. Ortalama 6 aylık bir sürede kemoimmunoterapi tamamlanmıştı ve bu dönemdeki sitopeniler ağırlıklı olarak KT ile ilişkilendirildi. 12.ayda ilk 6 aya göre belirgin düşüş görüldü ancak halen bazal değerlere göre yüksekti. 12.ayda %10 hasta lenfopenik, %14 hasta nötropenikti; 6.yıldan sonra grade 3-4 lenfopenik, 3.yıldan sonra grade 3-4 nötropenik hasta görülmedi.

Malign hasta grubunda lenfopeni düzelme süresi medyan 15 aydı. Yaklaşık 48.aya kadar lenfopenik hasta oranı azalarak seyretti ve 2 ila 9.yıllar arasında sabit kaldı. 9 yıla kadar uzayan lenfopeni görülmüş olup lenfopeni düzelme hızları açısından lenfoma ve KLL hastaları arasında anlamlı fark yoktu. Malign hasta grubunda tedavi tamamlandıktan sonraki süreçte %45,1 (n=94) hastada nötropeni görüldü; bu hastaların %41,3'ünde uzamış, %3,3'ünde ise geç nötropeni görüldü. Lenfoma ve KLL grupları arasında nötropeni insidansları benzerdi. Geç nötropeni gelişimine kadar geçen medyan süre 4,6 ay, düzelme süresi ise medyan 2,6 ay, uzamış nötropeni süresi medyan 4,5 aydı. Uzamış lenfopeni ve uzamış nötropeni insidansları literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. Geç nötropeni grubunda hiçbir hastada ciddi enfeksiyon görülmezken uzamış nötropeni grubunda %10'unda ciddi enfeksiyon görüldü. Geç nötropeni grubunda medyan Rituksimab doz sayısı 8, uzamış nötropeni grubunda 6 olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,038).

Tüm hastalar ilk dozdan itibaren enfeksiyon açısından da değerlendirildi. %25 hastada tedavi sırasında, %20 hastada takip sırasında enfeksiyon görüldü; tedavi sırasında %13, takip sırasında %6 hastada ciddi enfeksiyon görüldü. Tedavi sırasındaki ciddi enfeksiyonların büyük çoğunluğu febril nötropeniydi. Hem tedavi sırasında hem takip sırasında ciddi enfeksiyonların büyük çoğunluğu lenfopenikti. Ciddi enfeksiyonlar içinde de en yaygın görülen pnömoniydi. Hastalık alt gruplarına göre karşılaştırdığımızda ise malign grupta enfeksiyon insidansı benign gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olup lenfoma ve KLL arasında benzerdi. Benign grupta hiçbir dönemde ciddi enfeksiyon görülmedi. Rituksimab başlangıcından itibaren ilk ciddi enfeksiyon gelişimine kadar geçen medyan süre ise 3,2 aydı. Takip sırasında ilk ciddi enfeksiyon gelişimine kadar medyan süre 9,5 aydı. Bizim kohortumuzda ise toplamda,

kohorttaki enfeksiyonların insidans yoğunluğu 100 hasta-yılı başına 33,3 enfeksiyondu; şiddetli enfeksiyonlar için 100 hasta-yılı başına 10,1 idi. Çalışmamızda enfeksiyon gelişen hastaların %62'sinde enfeksiyonlar Rituksimab kullanımını takip eden ilk 1 yılda görüldü. 3.yıldan sonra ciddi enfeksiyon görülmeydi. Tedavi tamamlandıktan sonra takip süresince hiçbir hastada ciddi enfeksiyon ilişkili ölüm görülmeydi. Ciddi fırsatçı enfeksiyonlar kohortumuzda nadir görüldü. PCP pnömonisi bildirilen hasta görülmeydi. 1 hastada CMV reaktivasyonuna bağlı CMV gastroenteriti, 3 hastada VZV enfeksiyonu görüldü. PML hiçbir hastada görülmeydi.

Tedavi öncesi Ig düzeylerinin değerlendirildiği 96 hastanın analizi sonucu hastaların %87'sinde yeni gelişen/progresif hipogamaglobulinemi görüldü. Tüm kohortun %9,5'inde (n=11) semptomatik hipogamaglobulinemi bu grubun da yaklaşık %50'sinde ciddi enfeksiyon görüldü. Medyan düzelme süreleri de novo grupta 18, progresif grupta 24 aydı.

6 doz veya daha az RTX alan ve 6 dozdan fazla RTX alan hastaları karşılaştırdığımızda enfeksiyonlar, uzayan hipogamaglobulinemi, uzayan lenfopeni ve lökopeni açısından anlamlı fark yoktu. Rituksimab, zaman içinde ve doz sayısından bağımsız iyi tolere edildi.

Bu çalışmada rituksimab tedavisi alan hematolojik hastalıklarda rituksimabın uzun dönemde hemogram değerleri üzerine yan etkileri ve bu etkilerin klinik sonuçları değerlendirildi. Bu analiz, rituksimabın, yayınlanmış veriler ve klinik deneylerle de tutarlı bir güvenlik profili ile zaman içinde ve doz sayısından bağımsız olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir. Çalışmamızda ciddi enfeksiyonlara bağlı ölüm oranlarında artış gözlenmemiş olmakla birlikte özellikle daha nadir görülen ancak hastaların klinik sonuçlarına daha uzun süreli takiplerde etki edeceğini düşündüğümüz önemli enfeksiyonlar gelişmiştir. Uzun süreli sitopeni ve hipogamaglobulineminin yüksek insidansları ve ciddi enfeksiyonlarla ilişkisi göz önünde bulundurularak hastaların uzun dönemde hemogram parametrelerinin ve Ig düzeylerinin takibinin yapılmasını ve rituksimab uzun dönem etkilerinin araştırılması için daha geniş prospektif çalışmalar yapılmasını öneriyoruz.

9. KAYNAKLAR

1. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther.* 2017;34(10):2232-73.
2. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975;256(5517):495-7.
3. National Cancer Institute. Using the immune system in the fight against cancer: discovery of rituximab. 2014.
4. Nadler LM, Stashenko P, Hardy R, Kaplan WD, Button LN, Kufe DW, et al. Serotherapy of a patient with a monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen. *Cancer Res.* 1980;40(9):3147-54.
5. Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front Oncol.* 2018;8:163.
6. Jaglowski SM, Alinari L, Lapalombella R, Muthusamy N, Byrd JC. The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2010;116(19):3705-14.
7. Rituxan® (rituximab) injection, for intravenous use. Genentech, South San Francisco. 2016.
8. Pavanello F, Zucca E, Ghielmini M. Rituximab: 13 open questions after 20years of clinical use. *Cancer Treat Rev.* 2017;53:38-46.
9. Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):268-76.
10. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, 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(4):235-42.
11. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in

patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4579-86.

12. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004;104(10):3064-71.
13. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725-32.
14. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013-22.
15. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, López-Guillermo A, Bouabdallah R, Coiffier B, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):565-72.
16. Griffiths R, Mikhael J, Gleeson M, Danese M, Dreyling M. Addition of rituximab to chemotherapy alone as first-line therapy improves overall survival in elderly patients with mantle cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(18):4808-16.
17. Conconi A, Martinelli G, Thiéblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*. 2003;102(8):2741-5.
18. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004;103(12):4416-23.

19. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, 3rd, Scullin DC, Jr., Corso SW, Yardley DA, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(20):4261-7.
20. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010;28(17):2853-8.
21. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4480-4.
22. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9759):42-51.
23. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood.* 2006;108(10):3295-301.
24. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;367(6):520-31.
25. Murawski N, Pfreundschuh M, Zeynalova S, Poeschel V, Hänel M, Held G, et al. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL (I): dose-dense rituximab in the DENSE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL. *Ann Oncol.* 2014;25(9):1800-6.
26. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(23):1799-806.
27. van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, van Oers MH. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood.* 2002;100(6):2257-9.

28. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, Tierens A, Waalen K, Nordøy T, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood*. 2011;118(26):6769-71.
29. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):106-11.
30. Fogarty GB, Bayne M, Bedford P, Bond R, Kannourakis G. Three cases of activation of cutaneous squamous-cell carcinoma during treatment with prolonged administration of rituximab. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(2):155-6.
31. Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol*. 2009;10(8):816-24.
32. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, 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(8):2825-33.
33. Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3135-43.
34. Cattaneo C, Spedini P, Casari S, Re A, Tucci A, Borlenghi E, et al. Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 treatments. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(6):1013-7.
35. Salmon JH, Cacoub P, Combe B, Sibilia J, Pallot-Prades B, Fain O, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. *RMD Open*. 2015;1(1):e000034.
36. Chaiwatanatorn K, Lee N, Grigg A, Filshie R, Firkin F. Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. *Br J Haematol*. 2003;121(6):913-8.
37. Dunleavy K, Tay K, Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. *Semin Hematol*. 2010;47(2):180-6.

38. Saikia TK, Menon H, Advani SH. Prolonged neutropenia following anti CD20 therapy in a patient with relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma and corrected with IVIG. *Ann Oncol.* 2001;12(10):1493-4.
39. Dunleavy K, Hakim F, Kim HK, Janik JE, Grant N, Nakayama T, et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood.* 2005;106(3):795-802.
40. Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3).
41. Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoğlu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(3):357-65.
42. Lanini S, Molloy AC, Prentice AG, Ippolito G, Kibbler CC. Infections in patients taking Rituximab for hematologic malignancies: two-year cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:317.
43. Kamar N, Milioto O, Puissant-Lubrano B, Esposito L, Pierre MC, Mohamed AO, et al. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am J Transplant.* 2010;10(1):89-98.
44. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350(25):2572-81.
45. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):25-32.
46. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1761-6.
47. Villadolid J, Laplant KD, Markham MJ, Nelson DR, George TJ, Jr. Hepatitis B reactivation and rituximab in the oncology practice. *Oncologist.* 2010;15(10):1113-21.
48. Yamada T, Nannya Y, Suetsugu A, Shimizu S, Sugihara J, Shimizu M, et al. Late Reactivation of Hepatitis B Virus after Chemotherapies for Hematological Malignancies: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med.* 2017;56(1):115-8.

49. Muraishi J, Shibata M, Honma Y, Hiura M, Abe S, Harada M. Reactivation of Occult Hepatitis B Virus Infection 27 Months after the End of Chemotherapy Including Rituximab for Malignant Lymphoma. *Intern Med.* 2017;56(15):1967-71.
50. Gutiérrez García ML, Alonso Lopez S, Martín Rios MD, Sanmartin Fenollera P, Agudo Fernandez S, Fernández Rodríguez CM. [Hepatitis B virus reactivation in rituximab-treated patients: incidence and risk factors]. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(1):1-6.
51. Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, Mizokami M. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol.* 2011;46(1):9-16.
52. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol.* 2011;22(5):1170-80.
53. Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, Dede DS, Dizdar O, Altundag K, et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(7):1307-12.
54. Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *Jama.* 2007;297(18):2010-7.
55. Sagnelli E, Pisaturo M, Sagnelli C, Coppola N. Rituximab-based treatment, HCV replication, and hepatic flares. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:945950.
56. Cho SF, Wu WH, Yang YH, Liu YC, Hsiao HH, Chang CS. Longitudinal risk of herpes zoster in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy: A nationwide population-based study. *Sci Rep.* 2015;5:14008.
57. Nissen JC, Hummel M, Brade J, Kruth J, Hofmann WK, Buchheidt D, et al. The risk of infections in hematologic patients treated with rituximab is not influenced by cumulative rituximab dosage - a single center experience. *BMC Infect Dis.* 2014;14:364.
58. Gulleroglu K, Baskin E, Moray G, Ozdemir H, Arslan H, Haberal M. Rituximab Therapy and Infection Risk in Pediatric Renal Transplant Patients. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(2):172-5.
59. Ottaviani S, Tiendrebeogo J, Choudat L, Gill G, Palazzo E, Meyer O, et al. Knee tuberculosis under rituximab therapy for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2013;80(4):435-6.

60. Teramura Y, Kameda K, Kanda J, Gomyo A, Hayakawa J, Akahoshi Y, et al. [Development tuberculous meningitis during chemotherapy for CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma]. *Rinsho Ketsueki*. 2016;57(5):597-601.
61. Pehlivan Y, Kisacik B, Bosnak VK, Onat AM. Rituximab seems to be a safer alternative in patients with active rheumatoid arthritis with tuberculosis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
62. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*. 2005;31(6):456-73.
63. Scemla A, Loupy A, Candon S, Mamzer MF, Martinez F, Zuber J, et al. Incidence of infectious complications in highly sensitized renal transplant recipients treated by rituximab: a case-controlled study. *Transplantation*. 2010;90(11):1180-4.
64. Tydén G, Genberg H, Tollemar J, Ekberg H, Persson NH, Tufveson G, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, study of single-dose rituximab as induction in renal transplantation. *Transplantation*. 2009;87(9):1325-9.
65. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, Limper AH. Pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab. *Chest*. 2013;144(1):258-65.
66. Jiang X, Mei X, Feng D, Wang X. Prophylaxis and Treatment of Pneumocystis jiroveci Pneumonia in Lymphoma Patients Subjected to Rituximab-Contained Therapy: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122171.
67. Vikse J, Jonsdottir K, Kvaløy JT, Wildhagen K, Omdal R. Tolerability and safety of long-term rituximab treatment in systemic inflammatory and autoimmune diseases. *Rheumatol Int*. 2019;39(6):1083-90.
68. Cooper N, Davies EG, Thrasher AJ. Repeated courses of rituximab for autoimmune cytopenias may precipitate profound hypogammaglobulinaemia requiring replacement intravenous immunoglobulin. *Br J Haematol*. 2009;146(1):120-2.
69. Hicks LK, Woods A, Buckstein R, Mangel J, Pennell N, Zhang L, et al. Rituximab purging and maintenance combined with auto-SCT: long-term molecular remissions and prolonged hypogammaglobulinemia in relapsed follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(9):701-8.
70. Aksoy S, Arslan C, Harputluoglu H, Dizdar O, Altundag K. Malignancies after rituximab treatment: just coincidence or more? *J buon*. 2011;16(1):112-5.

71. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, Noyon R, van den Belt-Dusebout AW, van Kerkhoff EH, et al. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 1994;12(2):312-25.
72. Barista I, Cabanillas F, Romaguera JE, Khouri IF, Yang Y, Smith TL, et al. Is there an increased rate of additional malignancies in patients with mantle cell lymphoma? *Ann Oncol.* 2002;13(2):318-22.
73. Fleury I, Chevret S, Pfreundschuh M, Salles G, Coiffier B, van Oers MH, et al. Rituximab and risk of second primary malignancies in patients with non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016;27(3):390-7.
74. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):613-20.
75. Venhoff N, Niessen L, Kreuzaler M, Rolink AG, Hässler F, Rizzi M, et al. Reconstitution of the peripheral B lymphocyte compartment in patients with ANCA-associated vasculitides treated with rituximab for relapsing or refractory disease. *Autoimmunity.* 2014;47(6):401-8.
76. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, Henshaw K, McGonagle D, Emery P. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2993-9.
77. St Clair EW. Good and bad memories following rituximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):1-5.
78. Kamburova EG, Koenen HJ, Borgman KJ, ten Berge IJ, Joosten I, Hilbrands LB. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am J Transplant.* 2013;13(6):1503-11.
79. Audia S, Samson M, Guy J, Janikashvili N, Fraszczak J, Trad M, et al. Immunologic effects of rituximab on the human spleen in immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;118(16):4394-400.
80. Sacco KA, Abraham RS. Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunotherapy.* 2018;10(8):713-28.

81. Anolik JH, Friedberg JW, Zheng B, Barnard J, Owen T, Cushing E, et al. B cell reconstitution after rituximab treatment of lymphoma recapitulates B cell ontogeny. *Clin Immunol*. 2007;122(2):139-45.
82. Barmettler S, Price C. Continuing IgG replacement therapy for hypogammaglobulinemia after rituximab--for how long? *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1407-9.
83. Thiel J, Rizzi M, Engesser M, Dufner AK, Troilo A, Lorenzetti R, et al. B cell repopulation kinetics after rituximab treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: a longitudinal observational study on 120 patients. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):101.
84. Silverman GJ. Therapeutic B cell depletion and regeneration in rheumatoid arthritis: emerging patterns and paradigms. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2356-67.
85. Kaplan B, Kopyltsova Y, Khokhar A, Lam F, Bonagura V. Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):594-600.
86. Bingham CO, 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64-74.
87. Md Yusof MY, Vital EM, Das S, Dass S, Arumugakani G, Savic S, et al. Repeat cycles of rituximab on clinical relapse in ANCA-associated vasculitis: identifying B cell biomarkers for relapse to guide retreatment decisions. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1734-8.
88. Roll P, Dörner T, Tony HP. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum*. 2008;58(6):1566-75.
89. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009;113(20):4834-40.
90. Chang H, Yeh HC, Su YC, Lee MH. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy containing rituximab. *J Chin Med Assoc*. 2008;71(11):579-82.
91. Stroopinsky D, Katz T, Rowe JM, Melamed D, Avivi I. Rituximab-induced direct inhibition of T-cell activation. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(8):1233-41.

92. Liossis SN, Sfikakis PP. Rituximab-induced B cell depletion in autoimmune diseases: potential effects on T cells. *Clin Immunol.* 2008;127(3):280-5.
93. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis.* 2011;15(1):e2-16.
94. Strati P, Wierda W, Burger J, Ferrajoli A, Tam C, Lerner S, et al. Myelosuppression after frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of persistent and new-onset cytopenia. *Cancer.* 2013;119(21):3805-11.
95. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e184169.
96. Makatsori M, Kiani-Alikhan S, Manson AL, Verma N, Leandro M, Gurugama NP, et al. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment-incidence and outcomes. *Qjm.* 2014;107(10):821-8.
97. McAtee CL, Lubega J, Underbrink K, Curry K, Msaouel P, Barrow M, et al. Association of Rituximab Use With Adverse Events in Children, Adolescents, and Young Adults. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e2036321.