

B-Hücreli Non-Hodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarda Subkutan Rituksimab Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi:

Evaluation of Subcutaneous Rituximab Treatment Results in Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Single Center Experience

Hava Üsküdar Teke, Fatih Yaman, Neslihan Andıç, Eren Gündüz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp
Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir,
Türkiye

Özet

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), en sık görülen hematolojik malignitedir. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) en sık görülen histolojik tiptir ve prognoz değişkenlik gösterir. Rituksimab+CHOP standart tedaviyi oluşturmaktadır. İntravenöz rituksimab (IV Rtx) doz uygulaması uzun infüzyon süresine (90 dk ile 5-8 saat) sahip iken aynı etkinliğe sahip subkutan rituksimabın uygulaması ise 5-7 dk arasındadır. Amacımız, DBBHL veya folliküler lenfoma tanısı olup IV Rtx sonrası subkutan Rtx kullanan hastalarımızın demografik özelliklerini, klinik bulgularını, tedavi yanıtını, varsa yan etkileri ve hastaların memnuniyetini retrospektif olarak değerlendirerek az sayıdaki gerçek yaşam verileri ile karşılaştırmaktır. ESOGÜTF Hematoloji Bilim Dalında takip ve tedavileri yapılan, DBBHL veya folliküler lenfoma tanısı olan, Ocak.2018-Haziran.2021 tarihleri arasında en az 1 doz IV Rtx sonrası SC Rtx alan 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, tedavi yanıtı, varsa yan etkileri ve hastaların memnuniyeti kaydedildi. Yirmi sekiz hastanın 16'sı (%57) erkek olup yaşları ortalama 53,8±13,5 (26-78) yıl idi. 19 (%68) hastanın tanısı DBBHL iken, 9'u (%32) folliküler lenfoma tanılı idi. 22 hasta R-CHOP, 3 hasta R-COP, 3 hasta R-Bendamustin tedavisi almıştı. Hastaların hepsine hem IV hem de subkutan Rtx öncesi premedikasyon uygulanmıştı. 4 hastada nötropeni gözlenmedi. 17 hastada (%60.7) IV Rtx sonrası, 4 (%14.3) hastada SC Rtx sonrası, 3 (%10.7) hastada ise hem IV hem de SC Rtx sonrası nötropeni gelişmişti. IV Rtx alan hiçbir hastada infüzyon ilişkili reaksiyon gelişmedi. Subkutan Rtx uygulanan hastalarda grade 3-4 uygulama ilişkili reaksiyon (ARR) gelişmedi. Lokal reaksiyon olarak enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, hafif ödem ve ağrı dışında yan etki gözlenmedi. IV Rtx dozu ortalama 685.2±63.5 (580±790) mg, uygulanan SC Rtx sayısı hasta bazında 3.53±1.37 (1-5) doz, hastaların takip süresi 20±8.2 (7-39) ay idi. BSA düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırıldığında etkinlik açısından fark saptanmadı (p>0.05) Rituksimab, CD20 pozitif B hücreli lenfomanın tedavisinde standart bir tedavidir. IV Rtx ile aynı etkinliğe sahip olan SC rituksimabın uygulaması ise 5-7 dk arasında olup daha kolay bir uygulama yolu sağlamakta, klinikte uygulama sürelerini kısaltmakta, hastanın memnuniyetini artırmakta ve hastanede kalış süresi ile ilgili maliyetleri azaltmaktadır Düşük, orta ve yüksek vücut yüzey alanı (BSA) olanlarda fix doz SC Rtx ile yan etki ve etkinlik açısından fark saptanmamıştır. Hiçbir hastada SC Rtx'a bağlı lokal reaksiyon dışında yan etki görülmedi. Hastaların hepsi SC Rtx kullanımından rahat ilaç uygulaması, daha az duygusal sıkıntı, daha az enjeksiyon ağrısı ve günlük yaşam hareketine daha fazla etki en önemlisi de zaman tasarrufu nedeniyle memnun idi. SC Rtx, hem hekim, hem hasta hem de tedaviyi uygulayan hemşireler açısından zaman tasarrufu, uygulama kolaylığı, hasta memnuniyeti, ilaç uygulama konforu sağlamakta hem de IV form gibi etkinlik ve güvenilirlik göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: B hücreli lenfoma, rituksimab, subkutan

Abstract

Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) is the most common hematological malignancy. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) is the most common histological type and the prognosis is variable. Rituximab+CHOP constitutes the standard treatment. Intravenous rituximab (IV Rtx) dosing has a long infusion time (90 minutes to 5-8 hours), while subcutaneous rituximab administration with the same efficacy is between 5-7 minutes. Our aim is to retrospectively evaluate the demographic characteristics, clinical findings, treatment responses, side effects, if any, and patient satisfaction of our patients with DLBCL or follicular lymphoma using subcutaneous Rtx after IV Rtx, and compare them with a small number of real-life data. Who were followed up and treated in ESOGÜTF Hematology Department, diagnosed with DLBCL or follicular lymphoma, and received SC Rtx after at least 1 dose of IV Rtx between January 2018-June 2021 28 patients were included in the study. Demographic features, clinical findings, treatment responses, side effects, if any, and patient satisfaction were recorded. Sixteen (57%) of 28 patients were male, with a mean age of 53.8±13.5 (26-78) years. While 19 (68%) patients were diagnosed with DLBCL, 9 (32%) patients were diagnosed with follicular lymphoma. 22 patients received R-CHOP, 3 patients R-COP, 3 patients R-Bendamustine treatment. Premedication was administered to all patients before both IV and subcutaneous Rtx. Neutropenia was not observed in 4 patients. Neutropenia developed after IV Rtx in 17 patients (60.7%), after SC Rtx in 4 (14.3%) patients, and after both IV and SC Rtx in 3 (10.7%) patients. No infusion-related reaction developed in any patient receiving IV Rtx. Grade 3-4 ARR did not develop in patients who received subcutaneous Rtx. As a local reaction, no side effects were observed except redness, mild edema and pain at the injection site. The mean dose of IV Rtx was 685.2±63.5 (580±790) mg, the number of SC Rtx administered was 3.53±1.37 (1-5) doses on a patient basis, and the follow-up period of the patients was 20±8.2 (7-39) months. There was no difference in efficacy and side effects when BSA was classified as low, medium and high (p>0.05). Rituximab is standard therapy for the treatment of CD20-positive B-cell lymphoma. The administration of SC rituximab, which has the same efficacy as IV Rtx, takes 5-7 minutes, provides an easier way of administration, shortens the time of application in the clinic, increases patient satisfaction and reduces the costs associated with the hospital stay. There was no difference in terms of side effects and efficacy with fixed dose SC Rtx in those with low, medium and high body surface area (BSA). No side effects were observed in any of the patients except for the local reaction related to SC Rtx. All of the patients were satisfied with the use of SC Rtx due to comfortable drug administration, less emotional distress, less injection pain and more effect on daily life activities, most importantly time saving. In conclusion, SC Rtx provides time saving, ease of application, patient satisfaction, drug administration comfort in terms of both physicians, patients and nurses applying the treatment, as well as showing efficacy and safety like the IV form.

Keywords: B-cell lymphoma, rituximab, subcutaneous

Correspondence:

Hava ÜSKÜDAR TEKE
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye.
e-mail: havaus@yahoo.com

Received 15.02.2021 Accepted 18.03.2022 Online published 18.03.2022

Uskudar Teke H, Yaman F, Andic N, Gunduz E. Evaluation of Subcutaneous Rituximab Treatment Results in Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Single Center Experience, Osmangazi Journal of Medicine, 2022;44(5): 601-604
Doi: 10.20515/otd.1074211

1. Giriş

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), en sık görülen hematolojik malignitedir. NHL, pek çok değişik alt tipi içermektedir. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) en sık görülen histolojik tip olmakla birlikte, her sene yeni tanı konulan olguların %30'unu oluşturmaktadır. 2.sıklıkta ise folliküler lenfoma görülmektedir. (1). ABD'de insidansı 100.000 kişide senede 7 vakadır (2). Avrupa'da ise insidansı 100.000 kişide yıllık 4.92 hastadır (3). Çoğu NHL gibi erkek predominansı vardır ve hastaların %55'i erkektir. İnsidans yaş ile artar; tüm hastalarda ortanca tanı yaşı 64'tür. (4). DBBHL, ileri yaş hastalığıdır ve bu yönü ile, yaşlı hastaların tedavisi, hastalığın yönetimi açısından önem kazanmaktadır. DBBHL hastalarında prognoz değişkenlik gösterir. Rituksimab çağında DBBHL hastalarında, standart tedavi ile 4 yıllık genel sağkalım, standart IPI risk ayrıştırması ile %59 ile %82 arasında değişmektedir (4). Rituksimab+CHOP tedavisi standart tedaviyi oluşturmaktadır. İntravenöz rituximab (IV Rtx) doz uygulaması uzun infüzyon süresi (375 mg/m² olup infüzyon süresi 90 dk ile 5-8 saat), infüzyonla ilişkili reaksiyonları da içeren yan etkiler yanında hastaların rahatsız olduğu invazif prosedürleri de içermektedir (5). Aynı etkinliğe sahip olan subkutan rituksimabın uygulaması ise 5-7 dk arasında olup daha kolay bir uygulama yolu sağlamakta, klinikte uygulama sürelerini kısaltmakta, hastanın memnuniyetini artırmakta ve hastanede kalış süresi ile ilgili maliyetleri azaltmaktadır (6-9).

Çalışmamızın amacı, diffüz büyük B Hücreli lenfoma veya folliküler lenfoma tanısı olup intravenöz rituksimab sonrası subkutan rituksimab kullanan hastalarımızın demografik özelliklerini, klinik bulgularını, tedavi yanıtlarını, varsa yan etkileri ve hastaların memnuniyetini retrospektif olarak değerlendirerek az sayıdaki gerçek yaşam verileri ile karşılaştırmaktır.

2. Materyal ve Metod

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Hematoloji Bilim Dalında takip ve tedavileri yapılan, folliküler lenfoma veya diffüz büyük B hücreli NHL tanısı olan, Ocak.2018-Haziran.2021 tarihleri

arasında en az 1 doz IV Rtx sonrası SC Rtx alan 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, tedavi yanıtı, varsa yan etkileri ve hastaların memnuniyeti kaydedildi.

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'undan 2021-339 numaralı onay alındı.

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler SPSS 21.0 sürümünde analiz edildi. Ölçüm değişkenleri ortalama \pm SD (standart sapma) olarak sunulmuştur. Normallik varsayımları Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılan verilerle parametrik testler, normal dağılmayan verilerle parametrik olmayan testler yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi

3. Bulgular

Çalışmaya toplam 28 hasta alındı. Hastaların 16'sı (%57) erkek, 12'si (%43) ise kadın olup, yaşları $53,8 \pm 13,5$ (26-78) yıl idi. 19 (%68) hastanın tanısı DBBHL iken, 9'u (%32) folliküler lenfoma tanılı idi. Evre dağılımına bakıldığında 5 hasta (%17.9) evre 1, 10 hasta (%35.7) evre 2, 6 hasta (%21,4) evre 3 ve 7 hasta (%25) evre 4 idi. 28 hastanın 4'ü (%14.3) takiplerde ex olmuştu. 14 hastanın (%50) en az bir kronik hastalığı mevcuttu. Hastaların 21'inde (%75) ECOG performansı 0 iken, 7'sinde (%25) ECOG 1 idi. 1 hastanın (%3.6) HBsAg pozitifliği mevcutken, 12 hastanın (%42.9) antiHBc-total pozitifliği mevcut olup bu nedenle Rtx öncesi antiviral tedavi başlandı. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları tablo 1'de verilmiştir. 3 hastanın ara yanıt değerlendirmesinde kısmi yanıtta fazla yanıt mevcut olup, tedavi sonu yanıt değerlendirmesinde 1 hastada progresse hastalık saptandı, diğer hastalar ise tam yanıtla idi. Hastaların hepsine hem IV hem de subkutan Rtx öncesi premedikasyon uygulanmıştı. 17 hastada (%60.7) IV Rtx sonrası, 4 (%14.3) hastada SC Rtx sonrası, 3 (%10.7) hastada ise hem IV hem de SC Rtx sonrası nötrojeni gelişmişti. 4 hastada nötrojeni gözlenmedi. 1 hastada pnömoni, 4 hastada febril nötrojeni (FEN) gelişti. IV Rtx ilk dozu tüm hastalarda 8 saatte infüze edildi.

IV Rtx alan hiçbir hastada infüzyon ilişkili reaksiyon gelişmedi. Subkutan Rtx uygulanan hastalarda grade 3-4 ARR gelişmedi. Lokal reaksiyon olarak enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, hafif ödem ve ağrı dışında yan etki gözlenmedi. Hastalar vücut yüzey alanlarına göre (BSA) düşük (≤ 1.73), orta ($\geq 1.74, \leq 1.92$) ve yüksek (≥ 1.93) olarak 3 gruba ayrıldığında

hastaların 10'u (%35,7) düşük, 9'u (32.1) orta, 9'u (%32.7) ise yüksek grubunda idi. Hastaların boyu 165.4 ± 7.3 (150-177) cm, kilo 76.2 ± 14.7 (55-106) kg, m^2 ise 1.84 ± 0.19 (1.52 ± 2.20) idi. IV Rtx dozu ortalama $685.2 \pm 63,5$ (580 ± 790) mg, uygulanan SC Rtx sayısı hasta başında 3.53 ± 1.37 (1-5) doz, hastaların takip süresi ise 20 ± 8.2 (7-39) ay idi.

Tablo 1. İntravenöz rituksimab sonrası subkutan rituksimab tedavisi alan hastaların demografik ve laboratuvar bulguları

Klinik ve laboratuvar değişkenler		
Cinsiyet, n, %	Kadın/Erkek	12 (%43)/16 (%57)
Yaş/yıl ort \pm SS (min-max)		53,8 \pm 13,5 (26-78)
Lenfoma tipi, n, %	DBBHL FL	19 (%68) 9 (%32)
Evre, n, %	Evre I Evre II Evre III Evre IV	5 (%17,9) 10 (%35,7) 6 (%21,4) 7 (%25)
IPI skoru, n, %	0 puan 1 puan 2 puan 3 puan	7 (%36,8) 1 (%5,3) 8 (%42,1) 3 (%15,8)
FLIPI skoru, n, %	0 puan 1 puan 2 puan 3 puan	1 (%11,1) 3 (%33,3) 2 (%22,2) 3 (%33,3)
ECOG performansı, n, %	0 1	21 (%75) 7 (%25)
Kemoterapi protokolleri, n, %	R-CHOP R-COP R-Bendamustin	22 (%78,5) 3 (%10,7) 3 (%10,7)
BSA, n, %	düşük (≤ 1.73) orta ($\geq 1.74, \leq 1.92$) yüksek (≥ 1.93)	10 (%35,7) 9 (%32,1) 9 (%32,1)
IV Rtx, mg, ort \pm SS (min-max)		685.2 \pm 63,5 (580 \pm 790)
Hasta başına SC Rtx doz, n, ort \pm SS (min-max)		3.53 \pm 1.37 (1-5)
Mortalite, n, %		4 (%14,3)
LDH U/L, ort \pm SS (min-max)		282.3 \pm 133.1(144-677)
AST U/L, ort \pm SS (min-max)		19.6 \pm 7.3 (9-37)
ALT U/L, ort \pm SS (min-max)		22.4 \pm 15.1 (5 \pm 67)
Ürik asit mg/dl, ort \pm SS (min-max)		4.8 \pm 1.5 (2.10 \pm 8.80)
Total protein mg/dl, ort \pm SS (min-max)		7 \pm 0.5 (6-8.18)
Albümin g/dl, ort \pm SS (min-max)		4.2 \pm 0.5 (2,92-5,29)
ESH mm/h, ort \pm SS (min-max)		34,6 \pm 30,4 (4-105)
CRP mg/dl, ort \pm SS (min-max)		37,8 \pm 65,4 (0.32-254,8)
Hemoglobin g/dl, ort \pm SS (min-max)		12,6 \pm 2,1 (6.3-16)
Lökosit /mm ³ , ort \pm SS (min-max)		10370.7 \pm 12356.9 (3300-71680)
Platelet /mm ³ , ort \pm SS (min-max)		334964.2 \pm 164277.4 (71000 \pm 708000)

IV; intravenöz, Rtx; rituksimab, SC; subkutan, BSA; vücut yüzey alanı, LDH; laktat dehidrogenaz, AST; aspartat aminotransferaz, ALT; alanin aminotransferaz, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, CRP; c-reaktif protein

4. Tartışma

Rituximab, CD20 pozitif B hücreli lenfomanın tedavisinde standart bir tedavidir. İntravenöz rituximab (IV Rtx) doz uygulaması uzun infüzyon süresi (375 mg/m² olup infüzyon süresi 90 dk ile 5-8 saat), infüzyonla ilişkili reaksiyonları da içeren yan etkiler yanında hastaların rahatsız olduğu invazif prosedürleri de içermektedir (5). Aynı etkinliğe sahip olan subkutan rituksimabın uygulaması ise 5-7 dk arasında olup daha kolay bir uygulama yolu sağlamakta, klinikte uygulama sürelerini kısaltmakta, hastanın memnuniyetini artırmakta ve hastanede kalış süresi ilgili maliyetleri azaltmaktadır (6,7). SABRINA çalışması rituksimab aktivitesinin uygulama yolundaki değişiklikten etkilenmediğini göstermektedir. SC Rtx ve IV Rtx'nin güvenilirlik profilleri benzer bulunmuş ve klinik olarak önemli yeni güvenilirlik sinyalleri tanımlanmamıştır. SC Rtx ile ortaya çıkan ARR'lerde artış görülmüş olup, bu ARR'ler çoğunlukla derece 1-2 lokal enjeksiyon yeri reaksiyonlarından oluşmuştur (7). Subkutan Rtx'in fix doz olması nedeniyle zayıf hastalarda yan etkinin fazla olabileceği,

kilolu hastalarda ise etkinliğin yetersiz olabileceği akla gelebilen sorulardandır. Yapılan çalışmalarda düşük, orta ve yüksek vücut yüzey alanı (BSA) olanlarda fix doz SC Rtx kullanımı ile, düşük BSA olanlarda daha yüksek bir yan etki gözlenmemiştir. BSA düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırıldığında ise etkinlik açısından da fark saptanmamıştır (7,8). Bizim çalışmamızda da düşük, orta ve yüksek vücut yüzey alanı (BSA) olanlarda fix doz SC Rtx ile yan etki ve etkinlik açısından fark saptanmamıştır. Hiçbir hastada SC Rtx'a bağlı lokal reaksiyon dışında yan etki görülmedi. Hastaların hepsi SC Rtx kullanımından rahat ilaç uygulaması, daha az duygusal sıkıntı, daha az enjeksiyon ağrısı ve günlük yaşam hareketine daha fazla etki en önemlisi de zaman tasarrufu nedeniyle memnun idi.

Sonuç olarak; SC Rtx, hem hekim, hem hasta hem de tedaviyi uygulayan hemşireler açısından zaman tasarrufu, uygulama kolaylığı, hasta memnuniyeti, ilaç uygulama konforu sağlamakta hem de IV form gibi etkinlik ve güvenilirlik göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Swerdlow SH CE, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press;; 2008.
2. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006; 107: 265-76.
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, MarcosGragera R, Maynadie M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010; 116: 3724-34.
4. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, Lipscomb J, Flowers CR. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer*. 2010.
5. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, Gascoyne RD, Connors JM. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007; 109: 1857-61.
6. Salar A, Avivi I, Bittner B, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a twostage, phase IB study. *J Clin Oncol*. 2014;32:1782-91.
7. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15:343-52.
8. Rummel M, Kim TM, Aversa F, et al. "Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Ann Oncol*. 2017;28:836-42.
9. MacDonald D, Crosbie T, Christofides A, Assaily W, Wiernikowski J.A Canadian perspective on the subcutaneous administration of rituximab in non-Hodgkin lymphoma. *Curr Oncol*. 2017;24:33-39.