

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK NEFROLOJİ PRATİĞİNDE RİTUKSİMAB
KULLANIMI VE PEDIATRİK NEFROLOGLARIN
YAKLAŞIMLARINI ÖLÇMEYE YÖNELİK
ANKET ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. AHMET ÜNAL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SEVCAN AZİME BAKKALOĞLU EZGÜ

ANKARA
TEMMUZ 2023

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK NEFROLOJİ PRATİĞİNDE RİTUKSİMAB
KULLANIMI VE PEDIATRİK NEFROLOGLARIN
YAKLAŞIMLARINI ÖLÇMEYE YÖNELİK
ANKET ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. AHMET ÜNAL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SEVCAN AZİME BAKKALOĞLU EZGÜ

ANKARA
TEMMUZ 2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
TABLolar DİZİNİ	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Rituksimab	2
2.2. Rituksimabın moleküler yapısı	2
2.3. Rituksimab Farmakodinami ve Farmakokinetik	3
2.4. Rituksimab etki mekanizması	4
2.5. Pediatrik nefrolojide Rituksimabın kullanımı	6
2.5.1. Nefrotik Sendrom (NS).....	6
2.5.2. Vaskülit ve Lupus Nefriti.....	8
2.5.3. Böbrek nakli.....	9
2.5.4. Post transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD)	10
2.6. Rituksimab dozlaması	10
2.7. Rituksimab uygulaması.....	11
2.8. Rituksimab ve Bağışıklama.....	12
2.9. Rituksimab tedavisi sonrası profilaksi	13
2.10. Rituksimab yan etkileri	13
2.11. Diğer Monoklonal Antikorlar	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16

3.1. Araştırmanın Modeli ve Etik İzinler	16
3.2 Araştırmanın Evreni ve Verilerin Toplanması	17
3.3 Verilerin İstatiksel Analizi	17
4. BULGULAR	18
4.1. Rituksimab kullanılan hastalıklar.....	20
4.2. Rituksimab öncesi hazırlıklar.....	29
4.3 Rituksimab ve bağışıklama	34
4.4 Rituksimab ve CD19.....	38
4.5. Rituksimab dozu ve uygulama protokolü.....	39
4.6. Rituksimaba dirençli hastalar.....	41
4.7. Rituksimab yan etkileri	41
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR.....	61
8. ÖZET	66
9. ABSTRACT	68
10. EKLER	70
10.1. Anket.....	70
10.2. Gazi Üniversitesi Rektörlük Etik Kurulu Onayı	79
11. ÖZGEÇMİŞ.....	81

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca, klinik ve akademik bilgisini, tecrübesini, yol göstericiliğini hiçbir zaman esirgemeyen ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen, Gazi Üniversitesi Çocuk Nefroloji ve Romatoloji öğretim üyesi, Çocuk Nefroloji Derneği başkanı, Prof. Dr. Sevcan Azime BAKKALOĞLU EZGÜ'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca bize her zaman yardımcı olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aysun Bideci olmak üzere, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan, beni hiç yalnız bırakmayan sevgili anneme, babama, canım kardeşlerime ve yanımda olduğu günden beri her konuda desteğini ve yardımını hiç esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Esra Çimen Ünal'a gönülden teşekkür ediyorum.

Dr.Ahmet ÜNAL

Ankara 2023

KISALTMALAR

RTX	: Rituksimab
CD 19	: B Hücrelerinde bulunan hücre yüzeyi antijeni
CD 20	: B Hücrelerinde bulunan hücre yüzeyi antijeni
NS	: Nefrotik sendrom
SSNS	: Steroid sensitif nefrotik sendrom (steroid duyarlı)
SRNS	: Steroid rezistans nefrotik sendrom (steroid dirençli)
FRNS	: Sık relaps nefrotik sendrom
FSGS	: Fokal segmental glomeruloskleroz
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
ANCA	: Anti nötrofil sitoplazmik antikor
AABR	: Antikor aracılı böbrek rejeksiyonu
PTLD	: Post transplant lenfoproliferatif disease veya böbrek nakli sonrası lenfoproliferatif hastalık
Anti GBM nefriti	: Anti glomerüler bazal membran nefriti
IVIG	: İntravenöz immünglobülin
MMF	: Mikofenolat mofetil
CNI	: Kalsinörin inhibitörü
CsA	: Siklosporin-A
EBV	: Epstein - Barr virüsü
CMV	: Sitomegalovirüs
HSV	: Herpes simpleks virüs

HPV	: Human papiloma virüsü
PCP	: Pneumocystis jiroveci pnömonisi
COVID – 19	: Yeni coronavirüs hastalığı
SB	: Sağlık Bakanlığı
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri gıda ve ilaç idaresi
IPNA	: Uluslararası Pediatrik Nefroloji Derneği
ECMO	: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu
BFT	: Böbrek fonksiyon testi
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testi
Mg	: miligram
m²	: metrekaare

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Rituksimab moleküler yapısı ⁸	3
Şekil 2. Rituksimabın etki mekanizmaları ²¹	5
Şekil 3. Ankete katılan çocuk nefroloji hekimlerinin çalışma yerleri	18
Şekil 4. Hekimlerin çocuk nefrolojideki mesleki tecrübeleri	19
Şekil 5. Hekimlerin rituksimab kullanımı sayıları	19
Şekil 6. Hekimlerin en sık rituksimab kullandığı hastalık	21
Şekil 7. Nefrotik sendromda maksimum rituksimab dozu	26
Şekil 8. Rituksimab verilen hastalarda remisyonda kalma süresinde uzamanın değerlendirilmesi	28
Şekil 9. Hekimlerin antikor aracılı böbrek rejeksiyonunda rituksimab kullanımı	29
Şekil 10. Rituksimab öncesi total IgG düşüklüğünde yaklaşım	33
Şekil 11. İnaktif aşı sonrası rituksimab tedavisinin ertelenmesi	36
Şekil 12. Canlı aşı sonrası rituksimab tedavisinin ertelenmesi	36
Şekil 13. Rituksimab tedavisi sonrası inaktif aşının ertelenmesi	37
Şekil 14. Rituksimab tedavisi sonrası canlı aşının ertelenmesi	37
Şekil 15. Rituksimab tedavisi öncesi CD19 düzeyi	38
Şekil 16. Rituksimab nedeniyle anafilaksi gelişen hastalar	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Pediatrik nefrolojide rituksimab kullanılan hastalıklar	20
Tablo 2. Mesleki tecrübe ve RTX endikasyonu ilişkisi	20
Tablo 3. Steroid duyarlı ve steroide dirençli nefrotik sendromda rituksimab kullanımı.....	22
Tablo 4. Steroide duyarlı ve steroide dirençli nefrotik sendromda rituksimab öncesi kullanılan medikal tedaviler	23
Tablo 5. Steroid sonrası ilk ajan olarak rituksimab kullanan hekimler.....	23
Tablo 6. Rituksimabı kurtarma tedavisi olarak tercih eden hekimler	24
Tablo 7. Steroide duyarlı nefrotik sendromda rituksimab tedavisi başlama nedeni/nedenleri	25
Tablo 8. Nefrotik sendromda tekrarlayan RTX kullanımının nedenleri	25
Tablo 9. Sistemik lupus eritematozusta organ tutulumlarında RTX tedavisi.....	26
Tablo 10. Sistemik lupus eritematozusta rituksimab öncesi tedaviler	27
Tablo 11. Rituksimabın remisyon uzatmak için kullanılması ve yan etkiler	28
Tablo 12. Rituksimabın remisyon uzatmak için kullanılması ve enfektif yan etkiler.....	28
Tablo 13. Rituksimab tedavisinden önce yapılan hazırlıklar	30
Tablo 14. Rituksimab öncesi bakılan hepatit belirteçleri	30
Tablo 15. Rituksimab öncesi tüberküloz değerlendirmesi	31
Tablo 16. Tüberküloz değerlendirmesi ve tüberküloz enfeksiyonu ilişkisi	32
Tablo 17. IVIG tedavisi ve RTX sonrası bazı yan etki ve enfektif durumlarla ilişkisi	33

Tablo 18. Rituksimab tedavisi öncesi aşı sorgulaması.....	35
Tablo 19. Aşı kartı ile sorgulama ile influenza enfeksiyonu arasındaki ilişki	35
Tablo 20. CD19 düzeyi istemi ve enfeksiyon	39
Tablo 21. CD19 düzeyi ve RTX sonrası remisyon durumu	39
Tablo 22. Nefrotik sendrom hastalarında uygulanan RTX doz sayısı	40
Tablo 23. NS ile takipli hastalarda RTX tedavileri arası bırakılan süre.....	40
Tablo 24. Rituksimab dirençli hastalarda uygulanan tedaviler	41
Tablo 25. Rituksimab tedavisine bağlı gelişen yan etkiler.....	42
Tablo 26. Rituksimab tedavisi sonrası enfektif yan etkiler	44
Tablo 27. Antibiyotik profilaksisi ve PCP enfeksiyonu.....	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rituksimab (RTX), B hücrelerine karşı geliştirilmiş özel bir monoklonal antikordur ¹. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından ilk olarak 1997 yılında non hodgkin lenfoma için onay almış olup, takip eden yıllarda kullanım alanı yaygınlaşmıştır ². B hücreli maligniteler, sistemik lupus eritematozus (SLE), lupus nefriti ve antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit dahil olmak üzere artan spektrumdaki otoimmün hastalıkların tedavisi için onaylanmıştır ³. Son on yılda nefrotik sendrom (NS) ve böbrek naklinde de artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır ⁴.

Son yıllarda yaygın olarak kullanılmasına rağmen pediatrik nefroloji alanında RTX tedavisinin rutin bir kullanım protokolü bulunmamaktadır. Çeşitli merkezlerde ilacın öncesinde ve sonrasında yapılan tetkik ve değerlendirmeler, uygulama sıklığı ve dozu açısından farklı uygulamalar mevcuttur. Bu çalışmada ülkemizdeki pediatrik nefrologlara RTX kullanımı ile ilgili endikasyon, doz, hazırlık, yan etki, tedavi sonrası izlem gibi basamaklardaki tecrübelerini değerlendirmek için hazırlanan bir çevrim içi anket yöneltildi. Çalışma sonuçları ile RTX kullanımı ile ilgili genel yaklaşımın belirlenmesi ve belirsizliklerin saptanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rituksimab

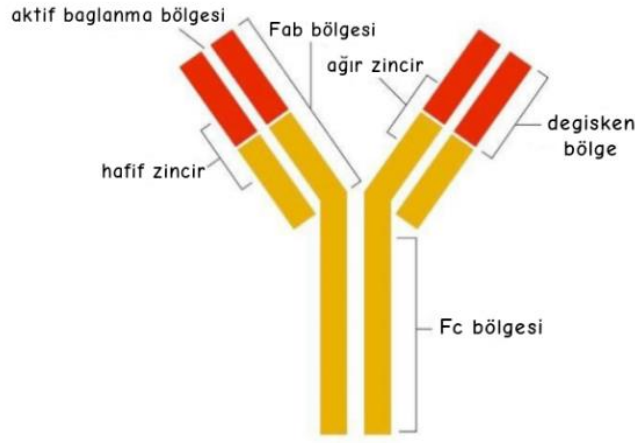
Rituksimab, B hücrelerine özgü bir yüzey antijeni olan CD20 antijenine karşı genetik olarak tasarlanmış kimerik, monoklonal bir immün globülin (Ig) G1 antikordur. Doğrudan CD20 antijenine bağlanır ve B hücresi gelişiminin inhibisyonuna aracılık eder veya apoptozunu indükler ⁵.

2.2. Rituksimabın moleküler yapısı

Rituksimab, kimerik IgG1 yapısında olup, sabit olan Fc ve değişken olan Fab bölgelerinden oluşur. CD20 antijeni hücre yüzeyine gömülü bir fosfoproteindir. RTX, direkt glikolize olmayan, CD20 antijenine bağlanır. Bağlanma sonrasında CD20 transloke olur. Tirozin kinaz aracılığı ile protein kinaz ve fosfolipaz C γ 'yi uyararak B hücre apoptozunu indükler ⁶.

B hücreleri dalağın beyaz pulpası, lenf nodları gibi dokularda yoğun olarak bulunur. Pre B hücresi, B lenfositler, hafıza (memory) B hücresi gibi tipleri vardır. B hücrelerine spesifik olan CD20 antijenine, normal plazma hücreleri, pro – B hücreleri ve diğer dokularda bulunmaz ⁷.

RTX moleküler yapısı



insan IgG monoklonal antikor

ağır zincir	hafif zincir	moleküler ağırlık	CD 20 antijenine bağlanma afinitesi
451 aminoasit (aa)	213 aa	145 kD	80 nM

Şekil 1. Rituksimab moleküler yapısı ⁸

2.3. Rituksimab Farmakodinami ve Farmakokinetik

Rituksimab, intravenöz olarak uygulandıktan sonra ³, normal ve patolojik olan B hücrelerindeki CD20 antijenlerine bağlanır. Büyük bir moleküldür ve yarı ömrü 19-22 gündür ⁹.

Rituksimab, 375 veya 1000 mg/m² verildiğinde yaştan bağımsız olarak serum seviyeleri benzer bulunmuştur. Tekrarlı dozların ise serum seviyesini arttırdığı gösterilmiştir ¹⁰⁻¹².

Rituksimab tedavisinin idame olarak devam ettirilmesi ile; CD19 düzeylerinin daha uzun süre düşük kaldığı gösterilmiştir ¹³. Belirgin proteinürde RTX'in renal yolla eliminasyonu arttığından uygulamadan önce tam bir remisyon

sağlanması önerilmektedir ¹⁴. Ancak steroid dirençli nefrotik sendromda (SRNS) tam remisyon mümkün olmayabilir. Bu durumda tekrarlanan dozların yararlı olabileceği düşünülmektedir ¹⁴.

2.4. Rituksimab etki mekanizması

Rituksimab etkisini üç farklı yolla gösterir. B hücre tükenmesi, T hücrelerine doğrudan veya dolaylı etkileri ve doğrudan podosit aktivitesi üzerine etkileri.

I - B hücre tükenmesi: Üç farklı şekilde meydana gelir.

a) Antikor bağımlı hücre aracılı toksisite : Rituksimab antikoru Fc bölgesi ile makrofaj, nötrofil gibi efektör hücrelere bağlanırken, Fab kısmı ile CD20 reseptörüne bağlanır ^{5,15}.

b) Kompleman bağımlı sitotoksisite: Rituksimab, B hücrelerine bağlanır. Kompleman kaskadını aktive ederek hücre parçalanmasını uyaran membran atak kompleksi oluşumuna yol açar ¹⁶.

c) Anormal B hücreleri üzerine etkisi : Bu mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Rituksimab ile anormal B hücreleri arasında kompleks oluştuktan sonra, etkilenen hücre proliferasyonu inhibe olup apoptoza uğrayabilir ^{3,15}.

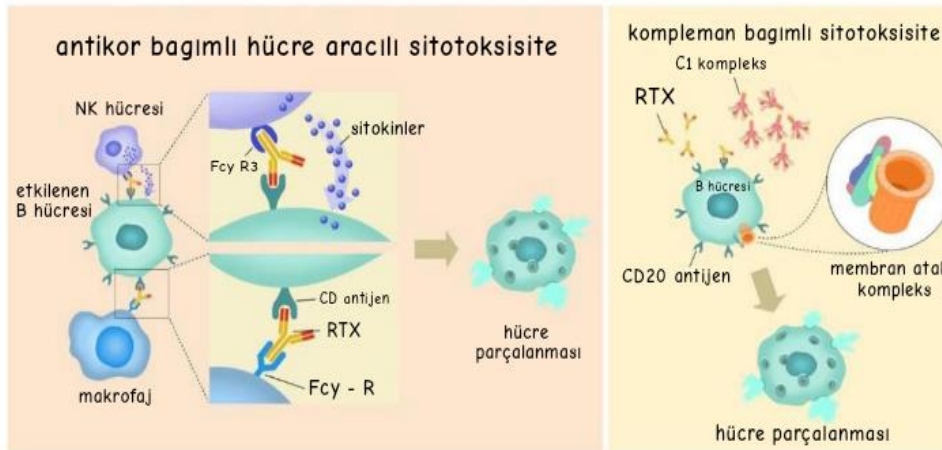
II - T lenfositler üzerine etkileri

B hücreleri, T hücrelerinin aktivasyonu ve gelişimi ile ilgili sinyaller ürettiği için, B hücrelerinin tükenmesi T hücresi aracılı bozukluklarda faydalı olabilir. Ayrıca bazı T hücreleri CD 20 reseptörlerine sahip olduğu için RTX'ten direkt etkilenir ¹⁷. Ayrıca RTX'in hastalık nüksünü etkileyen T regülatör ve B regülatör hücrelerini modüle ettiği gösterilmiştir ^{18,19}.

III – Rituksimabın podosit üzerine etkileri

Podosit, asit sfingomiyelinaz aktivitesini düzenler, aktin hücre iskeletinin bozulmasını ve apoptozunu önler. RTX'in podosit yüzeyindeki sfingomiyelin fosfodiesteraz asit benzeri 3b (SMPDL – 3b)'ye bağlandığı gösterilmiştir. ²⁰ Ofatumumab gibi SMPDL – 3b' ye bağlanmayan anti CD20 antikorlarının olması nedeniyle RTX'in klinik kullanımdaki önemi sorgulanmıştır.

Ritüksimab etki mekanizmaları



Şekil 2. Rituksimabın etki mekanizmaları ²¹

2.5. Pediatrik nefrolojide Rituksimabın kullanımı

2.5.1. Nefrotik Sendrom (NS)

Nefrotik sendrom için RTX'in fayda sağladığı ilk kez idiyopatik trombositopenik purpuralı bir çocuğa RTX verildiğinde trombositopenin düzelmesinin yanı sıra tesadüfen eşlik eden nefrotik sendromun da remisyona girmesi ile keşfedildi ²². Böbrek nakli sonrası lenfoproliferatif hastalık (PTLD) olan bir hastaya verilen RTX sonrası , hastanın nakil sonrası nükseden fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) ilişkili NS'de de iyileşme olduğu görülmüştür ²³.

Nefrotik sendromdaki proteinüriye T hücre aracılı henüz tanımlanmamış bir geçirgenlik faktörünün eşlik edebileceği ve bunun da B hücreleri ile modüle edilebileceği üzerine görüşler bulunmaktadır ²⁴ . RTX uygulanmasının ardından hafıza B hücrelerinin gecikmeli olarak tekrar ortaya çıkmasının RTX'e etkili bir yanıt olduğunu düşündürmektedir ²⁵. Fokal segmental glomeruloskleroz ilişkili NS hastalarında, başlangıçta T hücreleri tarafından azaltılmış sitokin üretimi, nüks gelişene kadar geçen sürenin uzunluğu ile ilişkilendirilmiştir ¹⁸. Bu durum FSGS hastalarında RTX tedavisi sonrası remisyonu açıklayabilir.

Nefrotik sendromlu çocukların yaklaşık %50'sinde steroid dirençli nefrotik sendrom (SRNS) veya sık relaps nefrotik sendrom (FRNS) gelişebilir. Bu nedenle siklofosfamid, mikofenolat mofetil (MMF) ve takrolimus veya siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri (CNI) dahil olmak üzere steroid dışı ajanlara ihtiyaç duyulabilir ²⁶. CNI grubu ilaçlar nefrotoksisiteye neden olabilir.

Diğer grup ilaçlar da ciddi yan etki potansiyeline sahiptir. Ayrıca siklofosfamid hariç uzun süreli kullanımları gerekmektedir. Rituksimabın, SRNS/FRNS için önemli bir steroid/CNI koruyucu potansiyeli olduğu bilinmektedir.

Steroid duyarlı nefrotik sendrom ve FRNS üzerine yakın zamanda yapılan bir incelemede, RTX kullanımının ortalama 12 – 20 haftalık bir remisyonu ve nüks sıklığında azalmayı sağladığı görülmüştür. Ayrıca steroidlerin ve diğer immünsüpresif ajanların azaltılması ve kesilmesine olanak tanıdığı da gösterilmiştir ²⁷.

Rituksimab, yüksek maliyetli olmasına rağmen, diğer ilaçların uzun süreli kullanım maliyetlerini ve CNI grubunda ilaç düzeyi maliyetlerini ortadan kaldıracığından genel olarak maliyet etkin olarak varsayılmaktadır ²⁸.

Steroid duyarlı nefrotik sendrom ve FRNS hastalarında RTX tedavisinin etkinliğinin gösterilmesine rağmen, SRNS’de RTX’in faydası tartışmalıdır. Son Uluslararası Pediatrik Nefroloji Derneği (IPNA) kılavuzunda da SRNS’de RTX kullanımı için kanıt düzeyi düşük, zayıf bir öneri verilmiştir ²⁶.

SRNS ve RTX tedavisi ile ilgili tek randomize kontrollü çalışma vardır ve olumsuz sonuçları mevcuttur ²⁹. Ancak şu anda özellikle CNI dirençli SRNS’de, RTX’in diğer alternatif ajanlara üstünlüğü mevcut olup, kısmi remisyona ve önemli ölçüde daha iyi prognoz gösterdiği için RTX kullanımının tercih edilmesi yönünde görüşler vardır ³⁰. Bununla birlikte RTX’in, SRNS hastalarının tedavisinde ilk sırada rutin olarak kullanılması, etkinliğini ve güvenilirliğini gösteren sınırlı kanıt nedeniyle önerilmemektedir ³¹. IPNA tarafından SRNS’li

hastaların yönetimine yönelik klinik uygulama tavsiyelerinde immünsüpresif tedavi olarak sırasıyla CNI, siklofosfamid ve MMF kullanımı önerilmektedir. Bu tedavilere rağmen kısmi remisyon elde edilemediyse RTX kullanımının düşünülebileceği belirtilmektedir ve bu zayıf öneri olarak yer almaktadır (derece C, zayıf öneri) ²⁶.

2.5.2. Vaskülit ve Lupus Nefriti

İmmün disregülasyon ve antikor üretiminde bozulma ANCA ilişkili vaskülitlerde ve SLE nefritinde önemlidir. RTX, B hücrelerini tükettiğinden bu hastalıklarda fayda sağlaması muhtemeldir. Randomize kontrollü çalışmalar dahil olmak üzere yetişkinlerde yapılan çalışmalarda ANCA ilişkili vaskülitlerde, RTX'in konvansiyonel tedaviler kadar etkili olduğu bulundu. Dirençli hastalarda %80'e varan remisyon sağladığı gösterildi ³². Pediatrik çalışmalarda ise, kronik primer sistemik vaskülit tedavisindeki ilerlemeler sayesinde sonuçlar önemli ölçüde iyileşmiştir. Siklofosfamid ve kortikosteroidlere dirençli vakalarda RTX ve diğer biyolojik ajanların etkinliğini destekleyen kanıtlar artmaktadır ³³.

Rituksimab, lupus nefritindeki dirençli vakalarda sıklıkla ek tedavi olarak kullanılmıştır. Şu an ilk başvuruda remisyon indüksiyonu da dahil olmak üzere daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaların %33'üne kadar tam remisyon dahil olmak üzere önemli renal iyileşme sağladığı gösterilmiştir ³⁴. Retrospektif verilere bakıldığında steroidle birlikte etkili bir ilave tedavi olduğu gösterilmiştir ³⁵. Ancak ne yazık ki bu alandaki pediatrik veriler ve randomize kontrollü çalışmalar hala eksiktir. 2005 - 2008 yılları arasında RTX tedavisi verilen 19

lupus nefritli çocuk üzerinde yapılan çalışmada, hasta çocukların %50'sinde tam remisyon olmak üzere, büyük çoğunluğunda hastalık aktivitesinde azalma, böbrek parametrelerinde önemli ölçüde iyileşme olduğu gösterilmiştir ³⁶. Çocukluk başlangıçlı lupus nefriti vakalarının karşılaştırmalı değerlendirildiği başka bir çalışmada, düşük doz prednizolon ile birlikte RTX alan, MMF veya siklofosfamid alan 44 lupus nefritli pediatrik hastanın 36 aylık takibinden RTX alan hastalarda relapssız sağ kalım süresinin diğer tedavileri alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca RTX alan grupta prednizolonun günlük dozunun azaltılması da sağlanmıştır. Bu nedenle RTX tedavisinin nispeten daha etkili ve orta düzeyde güvenli olduğu sonucuna varılmıştır ³⁷.

2.5.3. Böbrek nakli

B hücreleri antikor aracılı böbrek rejeksiyonunda (AABR) rol aldığından, RTX'in rejeksiyonda yararlı olması muhtemeldir. Erişkin çalışmalarının değerlendirildiği bir meta-analize göre, RTX akut AABR'de bir miktar fayda sağlayabilir. Ancak mevcut verilerin kanıt düzeyi yüksek değildir ³⁸. Kronik AABR'de ise RTX'in önemli bir iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir. Pediatrik veriler sınırlı olmasına rağmen sadece küçük bir randomize kontrollü çalışma akut AABR tedavisi için RTX kullanımını desteklemiştir ³⁹. FSGS'ye sekonder böbrek nakli olan hastalarda nakil sonrası 1/3 oranında nüks görülür. Bu olgularda RTX her ne kadar plazmaferez ve diğer immünsüpresanlarla birlikte kullanılmasına ve randomize kontrollü çalışmaların bulunmamasına rağmen, az sayıda pediatrik vaka serilerinde faydalı olduğu gösterilmiştir ²¹.

ABO kan grubu uyumlu olmayan böbrek nakli hastalarında RTX, standart olarak uygulanmaktadır ²¹. ABO uyumlu böbrek nakli yapılan hastalar üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, RTX tedavisine iyi veya zayıf yanıtlar değerlendirilmiş, yanıtlar CD19 düzeyi takibine göre tanımlanmıştır. İyi yanıt grubundaki hastalarda, CD19'un daha iyi baskılandığı ve bu hastaların zayıf yanıt gösteren hastalara göre daha az AABR durumunu gösterdiği saptanmıştır (%8'e karşı %22,5) ⁴⁰.

2.5.4. Post transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD)

Ritüksimabın PLTD'de etkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada PLTD tanısı ile takip edilen 27 hastadan 20'sinin %46'lık bir sağ kalım ile RTX'e olumlu yanıt verdiği gösterilmiştir ⁴¹.

2.6. Ritüksimab dozlaması

Ritüksimab böbrek hastalıklarında lenfoma ve PLTD tedavi rejimlerinden esinlenilerek, haftada bir 375 mg/m² olacak şekilde ardışık dört doz halinde uygulanmaktadır. Bu dozun böbrek yetmezliği olan hastalar için yüksek olup olmadığı tartışmalıdır ²¹. Uluslararası, çok merkezli, retrospektif bir çalışmada SSNS/FRNS olan 511 çocuk hasta RTX tedavisinden sonra 18 aydan daha uzun süre izlenmiş olup, bu geniş kohortta RTX dozu üç kategoride incelenmiştir. Düşük: 375 mg/m², orta: 375 mg/m²x2, yüksek: 375 mg/m²x3-4 (idame immünsüpresyon ile veya olmadan) şeklinde kategorize edildi. Düşük doz RTX ile, önemli ölçüde daha yüksek nüks riski, daha kısa remisyon dönemi sağlandı ancak RTX sonrası idame immunsupresyon (MMF veya CNI) verilirse, bu açıdan

orta ve yüksek doz ile farklılığı ortadan kalktı. Bu uygulama ile hem RTX yan etkilerinin hem de maliyetinin azaltılması mümkün olmakla birlikte, prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır ¹³. B hücrelerinin tükenmesi veya azalması RTX'e yanıtın bir belirteci olarak kullanılır. B hücresi yenilenmesi, NS nüksetmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak B hücresi yenilenmesi olan tüm vakalar nüksetmediğinden, B hücre yenilenmesi olan her vakaya RTX verilmesi konusunda fikir birliği yoktur ¹⁴.

Periferik B hücrelerinin göstergesi olarak CD19 ve CD20 düzeyleri ölçülür. Serumda bakılan CD19 ve CD20 düzeyleri renal B hücrelerini yansıtmayabilir. Bu yüzden bazı merkezlerde periferik CD19 ve CD20 düzeyinden bağımsız olarak 6 ayda bir RTX dozları uygulanır. Ancak bunun uzun vadeli sonuçları belli değildir ⁴².

2.7. Rituksimab uygulaması

Rituksimab alan hastalar genellikle bir gün süre ile hastaneye yatırılır. Advers reaksiyonları engellemek için ilaç uygulanmadan yarım saat önce premedikasyon uygulanır. Premedikasyonda antihistaminik (klorfeniramin veya hidrokisizin), metilprednisolon (intravenöz, 0,5-1 mg/kg; maksimum 50 mg), parasetamol (oral, 10-15 mg/kg) , ondansetron (oral veya intravöz, 0,15 mg/kg/doz) kullanılır. RTX, %0,9'luk sodyum klorür içerisinde 1-4 mg/mililitre olacak şekilde seyreltilir. İnfüzyon sırasında yan etikleri engellemek için, başlangıçta 1 mililitre/kg/saat hızında uygulanır (maksimum 50 mililitre/saat). Bu

değer her saatte 1 mililitre/kg arttırılır. Yan etkilere dikkat edilerek monitör ile yakın izlem yapılır ²¹.

2.8. Rituksimab ve Bağışıklama

Rituksimab alan çocukların B hücre tükenmesi nedeniyle bağışıklıkları baskılanır. RTX kullanımından önce de çeşitli immünsupresif ajanlar kullanmış olmalarının da bunda katkısı vardır. Aşılamayla antikor yanıtları azalır. Hem hümmoral hem de hücreyel yanıt olumsuz etkiler ²¹. Aşıyla önlenebilir bazı hastalıklar dahil, çeşitli enfeksiyonlara açık hale gelebilirler. RTX uygulaması sonrası, B hücrelerinin tamamen normale dönmesi 12 ayı bulacağından, RTX sonrası uygulanan aşılarda tam olarak etkili olma olasılığı düşüktür. Bununla birlikte, COVID – 19 salgını sırasında çoğu merkez, RTX kullanımına devam etmiş ve bu uygulama çocuklarda enfeksiyon riskinde artışa neden olmamıştır ²¹.

Bağışıklama ile ilgili evrensel kabul görmüş kılavuzlar olmasa da bazı temel noktalar kabul görmektedir ⁴³. RTX kullanan nefroloji hastalarında bağışıklama ile ilgili yayın bulunmamakla birlikte, bu konudaki öneriler genellikle romatolojik hastalıklarda kullanılan RTX sonrası yapılan bağışıklama çalışmalarının sonuçlarına dayanmakta olup aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

- Canlı aşılarda dışında altta yatan hastalığa bakılmaksızın yerel yönergelere göre hareket edilmesi,
- Cansız aşılarda RTX uygulanmasından en az 1 hafta önce verilmesi,
- Canlı aşılarda RTX uygulanmasından en az 1 ay önce veya 6-9 ay sonra yapılması (başka immünsüpresan kullanmıyorsa),

- RTX sonrası aşıların (canlı veya cansız), B hücresi yenilenme süresi dikkate alınarak RTX'den 6 ay sonrasında yapılması,
- RTX nedeniyle tetanoz yanıtı azalabileceğinden, tedavinin 6. ayında kontamine yara olması halinde tetanoz immünglobülin uygulanması önerilir.

Rituksimab öncesinde var olan bağışıklık ise RTX uygulanmasından etkilenmeyebilir ⁸.

2.9. Rituksimab tedavisi sonrası profilaksi

Rituksimab sonrası Pneumocystis jiroveci pnömonisi riski daha yüksek olduğundan bazı merkezler, B hücre iyileşme süresince genellikle kotrimoksazol olmak üzere antibiyotik profilaksisi kullanımını önermektedir ²⁶.

2.10. Rituksimab yan etkileri

Pediyatrik nefrolojide RTX kullanımına ilişkin çalışmaların çoğunda güvenlik açısından kabul edilebilir veriler rapor edilmekle birlikte, bir çalışmaya göre RTX kullanan ve bir yıl izlenen 98 hastanın 5'inde ölüm ile karşılaşıldı ⁴⁴.

İnfüzyon reaksiyonları, tipik olarak infüzyon başladıktan sonraki 30-120 dakika içinde görülür. Çalışmalarda %9,1-%56,3'lük insidanda görüldüğünden yan etkiler içerisinde en yaygındır. Reaksiyonlar genellikle hafiftir. İnfüzyonun geçici kesilmesi ile genellikle düzelir. Anafilaksi düşünülüyorsa, infüzyon kesildikten sonra, antihistaminik ve kortikosteroid uygulaması ile infüzyona daha yavaş bir hızda yeniden başlanabilir ^{45 27}.

Yan etkiler arasında enfeksiyon endişe konusu olmaya devam etmektedir. RTX kullanımından sonra nadiren kalıcı hipogamaglobülinemi bildirilmiştir. İdiyopatik NS ile ilgili yapılan uzun süreli bir çalışmada, B hücrelerinin uzun süreli tükenmesi ile, ilk RTX uygulamasında daha genç yaşta olmak ve, RTX sonrası hipogamaglobülinemi anlamlı olarak ilişkili bulundu ¹⁸. Çalışmalarda bildirilen ciddi enfeksiyonlar çok yaygın değildir. Nefroloji dışında RTX kullanımında, romatoid artrit nedeniyle RTX kullanımına ilişkin 3 randomize kontrollü çalışmanın meta analizine göre enfeksiyon insidansında anlamlı bir artış izlenmemiştir ⁴⁶. Buna karşılık lenfomada RTX kullanımı nötropeni ve enfeksiyon riskini iki katına çıkarmış, hepatit B reaktivasyonu nedeniyle fulminan hepatik yetmezliğe yol açmıştır ³. Pneumocystis jiroveci enfeksiyonları ile ilişkili komplikasyonlarla birlikte zaman zaman geç nötropeni bildirilmiştir ⁹. Nadir olmasına ve birincil olarak renal hastalığa sahip hastalarda bildirilmemiş olmasına rağmen, JC polyoma virüsün neden olduğu ve bilişsel bozulmanın kademeli olarak başlaması, motor güçte zayıflık, konuşma ve görme sorunları ile karakterize progresif multifokal lökoensefalopati riski endişe vericidir ^{9 26}.

Diğer ciddi yan etki RTX ilişkili akciğer hasarının gelişmesidir. Bu genellikler çoklu RTX infüzyonlarından sonra , son dozdan yaklaşık 1-3 ay sonra ortaya çıkabilir. Bronşiyolit obliterans, pnömoni, akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gelişebilir ⁴⁷.

Tekrarlanan RTX dozları anafilaktik reaksiyonlara yol açabilir ve RTX klirensinin artmasına neden olacak antikimerik antikorların gelişimine neden olabilir ⁸.

2.11. Diğer Monoklonal Antikorlar

Ofatumumab/ocrelizumab anti CD20, epratuzumab anti CD 22 etkinliği olan monoklonal antikorlar olarak geliştirilmiştir. Belimumab ise B hücre aktive edici faktörü inhibe ederek etki eder. SLE için spesifik bir ilaç olarak geliştirilmiştir ve çocukluk çağı SLE'sinde ciddi aktif lupus nefriti dışındaki lupus nefriti olgularında iyileşme kaydedilmiştir ⁴⁸.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Modeli ve Etik İzinler

Çocuk nefroloji pratiğinde RTX kullanımı ve pediatrik nefrologların yaklaşımlarını ölçmeye yönelik bu anket çalışması ülke çapında, çok merkezli, retrospektif bir kohort çalışma olarak planlanmıştır. Türkiye'deki tüm pediatrik nefroloji merkezlerine online anket gönderildi. Merkezlerden 18 yaşın altındaki hastalarda RTX kullanımına ilişkin bilgilerini sunmaları istendi. Anket, “Google Formlar” üzerinden hazırlanmış çoktan seçmeli ve/veya boşluk doldurma seçenekleri sunulan 40 sorudan oluşmaktadır. Sorular 10-15 dakikada cevaplanabilmektedir. Anket sorularına başlanmadan önce ad soyad çalışma yeri bilgileri istenmiş, veriler elektronik ortamda saklanmıştır. Anket soruları ekler bölümünde sunulmuştur.

En başta (ilk iki soruda) mesleki tecrübeye yönelik sorular yöneltildi. Sonraki bölümlerde ise RTX kullanılan nefrolojik hastalık türleri, ilacın başlanma endikasyonları, uygulanan pozoloji, RTX öncesi istenen tetkikler, RTX verilirken izlem, RTX dirençli olması halinde verilen diğer tedaviler, RTX infüzyonu sırasında dikkat edilen hususlar, RTX sırasında ve sonrasındaki izlemde görülen yan etkiler, RTX öncesi ve sonrası bağışıklama yaklaşımı ile ilgili sorular yöneltildi.

Araştırma için Gazi Üniversitesi Rektörlük Etik Komisyonu'ndan 27.02.2022 tarihinde onay alınmıştır.

3.2 Araştırmanın Evreni ve Verilerin Toplanması

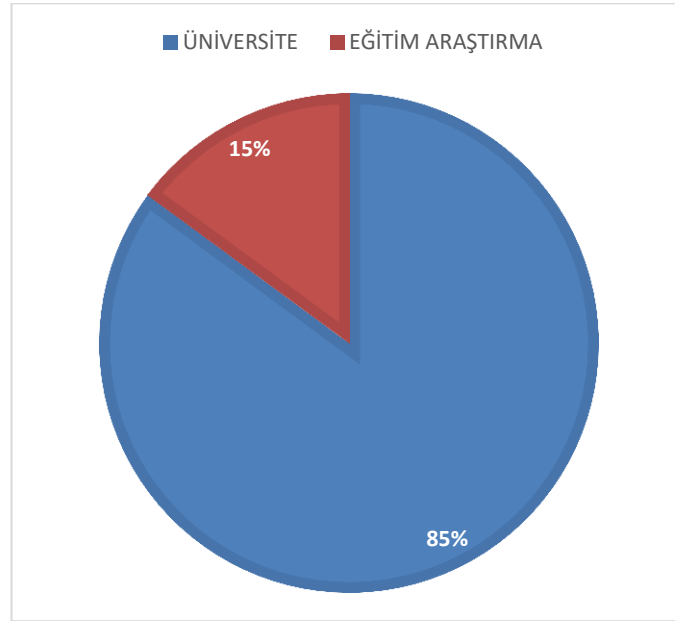
Araştırmada Türkiye’de görev yapan çocuk nefrolojisi hekimlerine ulaşılması hedeflendi. “Google Formlar” üzerinden hazırlanan çevrimiçi anket Çocuk Nefroloji Derneği üyesi hekimlere elektronik posta yoluyla gönderildi. Üye olmayan diğer çocuk nefroloji hekimlerine de elektronik posta ve diğer elektronik iletişim yolları kullanılarak anket soruları gönderildi. 02.2022 – 08. 2022 tarihleri arasında toplam 47 kişi anket sorularını cevaplandırdı. Cevaplar elektronik ortamda toplandı ve sonrasında analiz edildi.

3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizleri gerçekleştirilmiş, araştırma amaçları doğrultusunda yorumlanmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin sunumunda kategorik veriler sayı (yüzde) olarak belirtildi. Grupların niteliksel özelliklerini karşılaştırmak için çapraz tablo, ki-kare testleri kullanıldı. Gruplardaki sayısal ölçümlerin normal dağılımını belirlemek için Shapiro Wilks testi kullanıldı. Normal dağılım gösterenler iki bağımsız grup t-testi ile, normal dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS istatistik programı 22. versiyonu kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

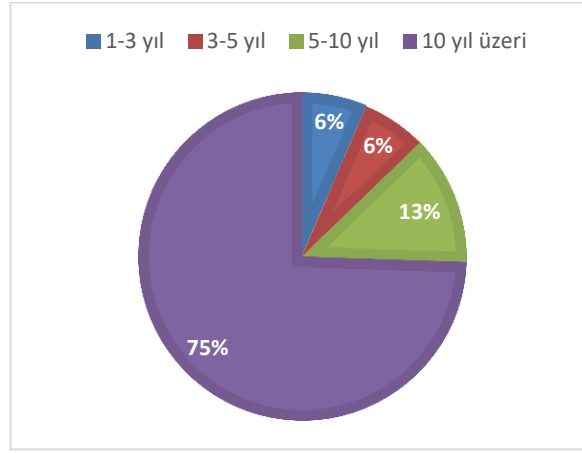
Çalışmaya 47 çocuk nefroloji hekimi katılmış olup, 40 hekimin (%85,1) üniversite hastanesi, 7 hekimin (%14,9), eğitim araştırma hastanesinde çalıştığı görüldü (Şekil 3).



T

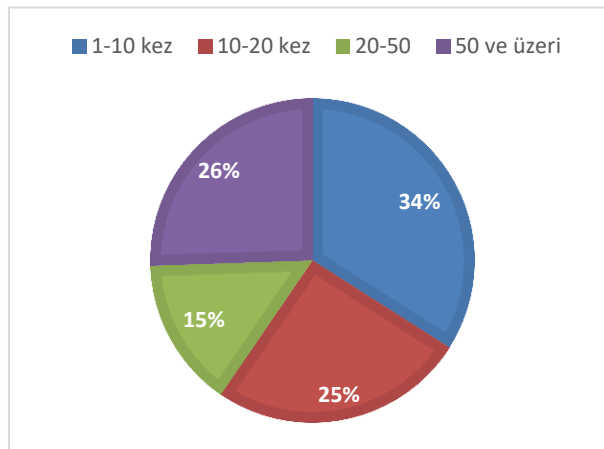
Şekil 3. Ankete katılan çocuk nefroloji hekimlerinin çalışma yerleri

Pediyatrik nefroloji alanında yıla göre deneyime bakıldığında, 3'er (%6,4) hekimin deneyiminin 1-3 yıl arasında ve 3-5 yıl arasında olduğu, 5-10 yıl arası deneyime sahip 6 (%12,8) hekim olduğu, katılımcıların büyük çoğunluğunun (35 hekim, %74,5) ise 10 yıl ve üzeri deneyime sahip olduğu görüldü (Şekil 4).



Şekil 4. Hekimlerin çocuk nefrolojideki mesleki tecrübeleri

Çocuk nefroloji hekimlerinin RTX kullanım deneyimi değerlendirildiğinde; dörtte biri 50’den fazla uygulama ile deneyimli olarak, üçte biri ise 1-10 uygulama ile az deneyimli olarak değerlendirildi. 1-10 kez RTX kullanan 16 hekim (%34), 10-20 kez kullanan 12 hekim (%25,5), 20-50 kez kullanan 7 hekim (%14,9), 50 ve üzeri sayıda kullanan 12 hekim (%25,5) vardı (Şekil 5). Mesleki tecrübe arttıkça, RTX kullanım sayısının arttığı tespit edildi ($p=0.01$).



Şekil 5. Hekimlerin rituksimab kullanımı sayıları

4.1. Rituksimab kullanılan hastalıklar

Çalışmamıza göre katılımcı çocuk nefroloji hekimlerin tamamına yakınının (43 hekim, %91,5) SRNS tanısı ile takip ettiği en az bir hastada RTX kullandığı gözlemlendi. Hekimlerin çoğunluğunun SLE, SRNS, AABR’de; 21 hekimin (%44,7) ANCA ilişkili vaskülitte, birkaç hekimin ise diğer tanılarda en az bir kez RTX kullandığı saptandı (Tablo 1). Hekimlerden daha tecrübeli olanların, SLE tanısında daha fazla RTX kullandıkları tespit edildi ($p=0.04$), (Tablo 2).

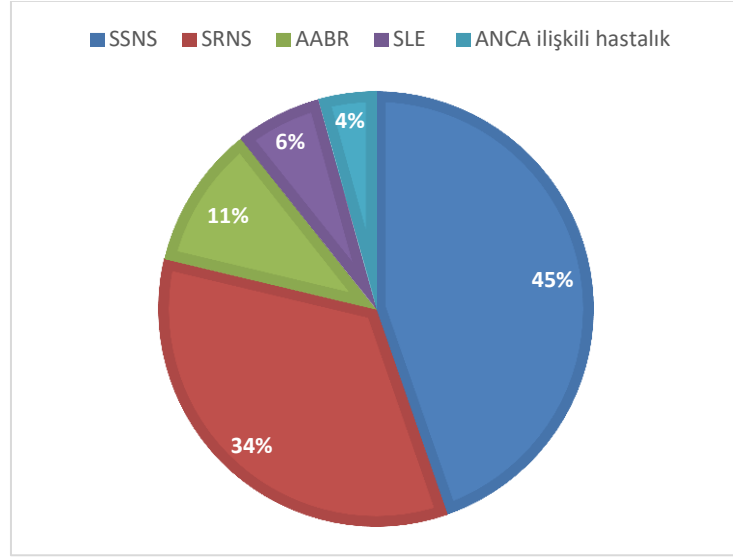
Tablo 1. Pediatrik nefrolojide rituksimab kullanılan hastalıklar

Hastalık	RTX kullanan hekim sayısı ve yüzdesi
Steroid Dirençli Nefrotik Sendrom	43 (%91,5)
Sistemik Lupus Eritematozus	34 (%72,4)
Steroid Duyarlı Nefrotik Sendrom	33 (%70,2)
Antikor Aracılı Böbrek Rejeksiyonu	31 (%66)
Anti nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit	21 (%44,7)
IgG4 ilişkili hastalık	4 (%8,5)
Membranöz nefropati	2 (%4,3)
Anti glomerüler bazal membran nefriti	1 (%2,1)
Böbrek nakli sonrası lenfoproliferatif hastalık	1 (%2,1)

Tablo 2. Mesleki tecrübe ve RTX endikasyonu ilişkisi

Ritüksimab kullanımı		Çocuk nefroloji bilim dalında ne kadar süredir çalışıyorsunuz ?								Ki Kare	p
		1-3 yıl		3-5 yıl		5-10 yıl		10 yıl üzeri			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Sistemik lupus eritematozus (SLE)	hayır	2	66,7	2	66,7	3	50,0	6	17,1	7,994	0,046*
	evet	1	33,3	1	33,3	3	50,0	29	82,9		

En sık hangi hastalıkta RTX kullanıldığı değerlendirildiğinde SSNS ve SRNS tanıları ilk iki sıradaydı. Az sayıda hekim sırasıyla AABR, SLE, ANCA ilişkili vaskülitte RTX kullandığını belirtti (Şekil 6).



Şekil 6. Hekimlerin en sık rituksimab kullandığı hastalık

Hekimlerin yaklaşık yarısının, SSNS tanısı ile takip ettikleri hastaların sadece %10'una RTX tedavisi verdiği, hastaların %20'sine RTX veren 7 hekim (%14,9) olduğu belirlendi. Buna karşın SRNS hastalarında RTX tedavisinin daha sık uygulandığı rapor edildi. Hastaların %30 ve daha fazlasına RTX uygulayan hekimlerin yüzdesi SRNS ve SSNS'de sırasıyla %36'ya karşın %13 olup aradaki fark yaklaşık 3 kat bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Steroid duyarlı ve steroide dirençli nefrotik sendromda rituksimab kullanımı

SSNS	RTX tedavisi veren hekim sayıları ve yüzdeleri	SRNS	RTX tedavisi veren hekim sayıları ve yüzdeleri
Kullanmadım	1 (%2,3)	Kullanmadım	2 (%4,3)
%10'undan az	7 (%14,9)	%10'undan az	6 (%12,8)
%10	25 (%53,2)	%10	16 (%34)
%20	7 (%14,9)	%20	6 (%12,8)
%30	3 (%6,4)	%30	6 (%12,8)
%40	2 (%4,3)	%50	9 (%19,1)
%50	1 (%2,3)	%50'sinden fazla	2 (%4,3)

Steroide duyarlı nefrotik sendrom tanısıyla takip edilen hastalarda, hekimlerin üçte ikisi RTX tedavisi öncesi MMF, %55'i siklofosfamid kullanıyordu. Sırasıyla %38 ve %36'sı takrolimus ve levamizol, 3-4 hekim ise sırasıyla azatioprin ve siklosporin A kullanıyordu. SRNS ile takip edilen hastalarda, RTX öncesi verilen medikal tedavilere bakıldığında hekimlerin neredeyse tamamının (46 hekim, %97) siklosporin A kullandıkları belirlendi. Ayrıca hekimlerin takrolimus ve mikofenolat mofetil tedavilerini de yaygın olarak kullandıkları anlaşıldı (yaklaşık %70) (Tablo 4).

Tablo 4. Steroide duyarlı ve steroide dirençli nefrotik sendromda rituksimab öncesi kullanılan medikal tedaviler

Medikal tedavi	Kullanan hekim sayısı ve yüzdesi (SSNS)	Kullanan hekim sayısı ve yüzdesi (SRNS)
MMF	31 (%66)	34 (%72,3)
Siklofosfamid	26 (%55,3)	13 (%27,7)
Takrolimus	18 (%38,3)	33 (%70,2)
Levamisol	17 (%36)	3 (%6,4)
Siklosporin A	4 (%8,5)	46 (%97,9)
Azatioprin	3 (%6,4)	2 (%4,3)

Çocuk nefroloji hekimlerinin çoğu (30 kişi, %63) steroid sonrası ilk tedavi ajanı olarak hiçbir hastalıkta RTX tedavisi kullanmadığını belirtti. 3 hekim, SSNS’de steroid sonrası ilk seçenek olarak RTX kullanmak istediklerini ancak ilaç için onay alamadıklarını belirttiler. Az sayıda hekim ise (1-5 arası), RTX tedavisini steroid sonrası ilk ajan olarak tercih ettiğini belirtti (Tablo 5).

Tablo 5. Steroid sonrası ilk ajan olarak rituksimab kullanan hekimler

Hastalık	Hekim sayısı ve yüzdesi
Steroide duyarlı nefrotik sendrom	5 (%10,6)
Steroide dirençli nefrotik sendrom	2 (%4,3)
Sistemik lupus eritematozus	3 (%6,4)
Anti nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit	5 (%10,6)
IgG4 ilişkili hastalık	1 (%2,1)
Hiçbir hastalıkta kullanmayan hekimler	30 (%63,8)

Rituksimab tedavisinin kurtarma tedavisi olarak tercih edildiği hastalıklar en sık SRNS (35, %74) olmak üzere, sonrasında sırasıyla SLE, SSNS, AABR ve ANCA ilişkili vaskülit belirtildi (Tablo 6).

Tablo 6. Rituksimabı kurtarma tedavisi olarak tercih eden hekimler

Hastalık	Hekim sayısı ve yüzdesi
Steroide duyarlı nefrotik sendrom	24 (%51,1)
Steroide dirençli nefrotik sendrom	35 (%74,5)
Antikor aracılı böbrek rejeksiyonu	23 (%48,9)
Sistemik lupus eritematozus	25 (%53,2)
Anti nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit	16 (%34)
IgG4 ilişkili hastalık	2 (%4,3)
Membranöz glomerülonefrit	1 (%2,1)
Anti glomeruler bazal membran nefriti	1 (%2,1)
Hiçbir hastalıkta kullanmayan	0

Hekimlerin SSNS tanısı ile takipli hastalarında RTX başlama endikasyonlarına bakıldığında en sık neden sık relaps (42 kişi, %89) olup, steroide bağlı yan etkilerin gelişmesi ikinci sıklıkta yer almaktaydı (Tablo 7).

Tablo 7. Steroide duyarlı nefrotik sendromda rituksimab tedavisi başlama nedeni/nedenleri

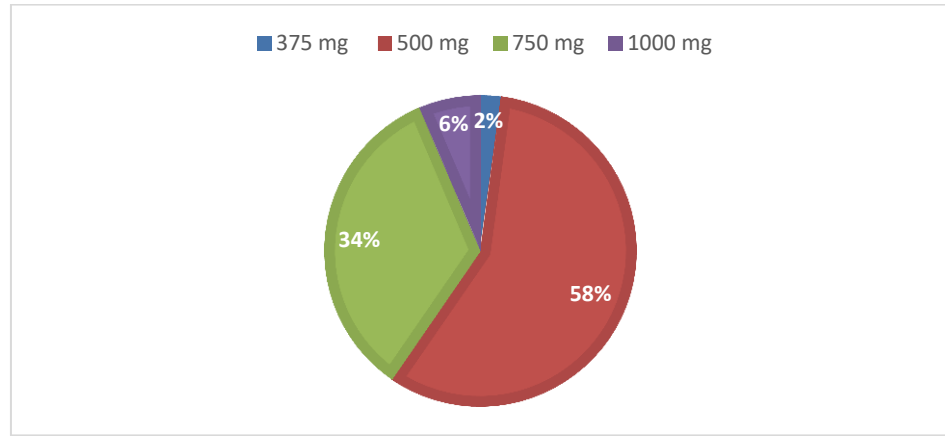
Steroide duyarlı nefrotik sendromda klinik	Hekim sayısı ve yüzdesi
Sık relaps	42 (%89,4)
Steroide bağlı yan etki	18 (%38,3)
Erken relaps	7 (%14,9)
Ergenlik durumu	4 (%8,5)
Kozmetik sorunlar	0

Hekimlerin %55'i NS ile takip ettikleri hastalara RTX verdiklerinde, hastalık seyri boyunca doz tekrarı ihtiyacı olduğunu belirttiler ve tekrarlı dozların çoğunlukla relaps durumunda veya remisyonun idamesinin sağlanabilmesi amacıyla tercih edildiği görüldü. Az sayıda hekim ise kısmi yanıt, hastalık progresyonu ve önceki RTX'e yanıtı olmaması seçeneklerini belirtti (Tablo 8).

Tablo 8. Nefrotik sendromda tekrarlayan RTX kullanımının nedenleri

Endikasyon	Hekim sayısı ve yüzdesi
Relaps	21 (%80,7)
Remisyonun idamesi	17 (%65)
Kısmi yanıt	9 (%34)
Progresyon	5 (%19,2)
Önceki RTX'e yanıtı	2 (%7,6)
CD 19 düzeyine göre	2 (%7,6)
6 ay sonra (yanıtı bakmaksızın)	1 (%3,8)
1 yıl sonra (yanıtı bakmaksızın)	1 (%3,8)

Nefrotik sendromda tekrarlayan RTX kullanan hekimlerin neredeyse tamamının (%92) ilacı aynı dozda kullandıkları ve %58'inin, maksimum RTX dozu olarak genellikle 500 mg veya 750 mg kullandığı saptandı. Az sayıda hekim 1000 mg veya 375 mg kullanmaktaydı (Şekil 7).



Şekil 7. Nefrotik sendromda maksimum rituksimab dozu

Ritüksimabın yaygın olarak, kullanıldığı SLE'de (34, %72) en sık böbrek tutulumunda kullanıldığı tespit edildi (41 kişi, %87). İmmün sitopeni ve nörolojik tutulum durumunda da hekimlerin yaklaşık yarısı tarafından kullanılmaktaydı. Hekimlerin %38'i böbrek tutulumu, hematolojik ve nörolojik tutulumun her üçünde RTX kullandıklarını belirttiler (Tablo 9).

Tablo 9. Sistemik lupus eritematozusta organ tutulumlarında RTX tedavisi

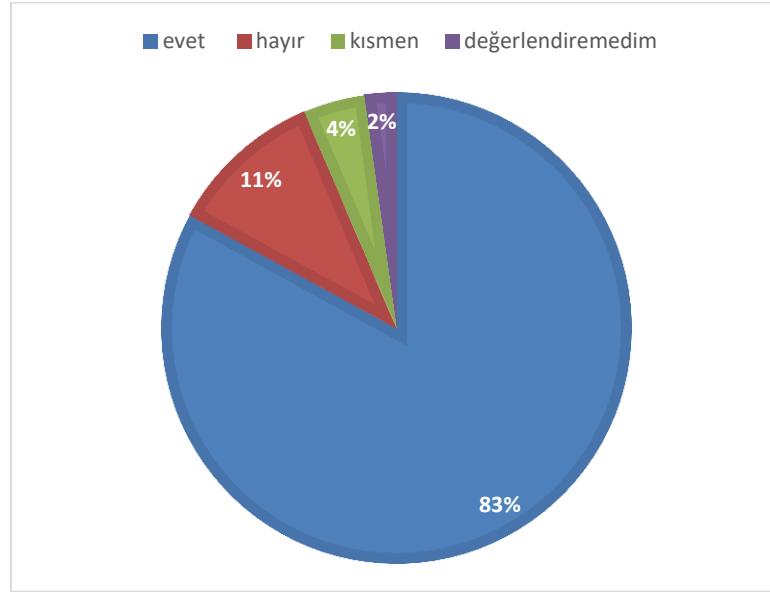
Sistemik lupus eritematozusta sistemik tutulum	Hekim sayısı ve yüzdesi
Böbrek	41 (%87,2)
Hematolojik	23 (%48,9)
Nörolojik	21 (%44,7)
Hepsi	18 (%38,3)
Kullanmadım	6 (%12,8)

Refrakter lupus hastalarında RTX tedavisi öncesinde en sık pulse metilprednizolon (41 hekim, %87), siklofosfamid (38 hekim, %80) ve mikofenolat mofetil (31 kişi, %66) kullanılmaktaydı. Az sıklıkta diğer immünsüpresiflere de RTX öncesinde yer verilmekteydi (Tablo 10).

Tablo 10. Sistemik lupus eritematozusta rituksimab öncesi tedaviler

Medikal tedavi	Hekimler ve yüzdeleri
Pulse Metilprednizolon	41 (%87,2)
Siklofosfamid	38 (%80,9)
Mikofenolat mofetil	31 (%66)
Prednizolon	25(%53,2)
Siklosporin A	6 (%12,8)
Takrolimus	5 (%10,6)
Rituksimab kullanmayan	3 (%6,4)

Hekimlerin üçte ikisi (%66), hastalarda relaps durumunda RTX kullandıklarını, üçte biri ise (16 hekim, %34) hastaların klinik durumuna göre seçilmiş vakalarda relaps gelişmesini beklemeden hastalığın remisyon süresini uzatmak için RTX kullandıklarını belirtti. Hekimlerin %83'ü remisyonunda kalma süresinin RTX ile uzadığını ifade etti (Şekil 8). RTX'i seçilmiş vakalarda remisyon süresini uzatmak için kullanan hekimlerin yan etki olarak dispne, enfektif durumlardan influenza ve sepsis ile anlamlı şekilde daha fazla karşılaştıkları tespit edildi (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.01$, $p=0.04$), (Tablo 11,12).



Şekil 8. Rituksimab verilen hastalarda remisyonda kalma süresinde uzamanın değerlendirilmesi

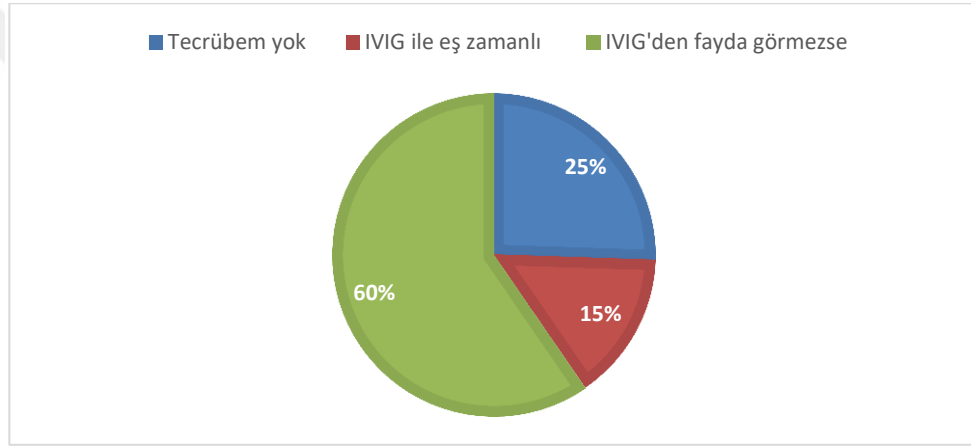
Tablo 11. Rituksimabın remisyon uzatmak için kullanılması ve yan etkiler

Yan etki		RTX tedavisini relaps olmamasına rağmen remisyon süresini uzatmak için kullanıyor musunuz?				Ki Kare	p
		evet seçilmiş vaka		hayır sadece relapsta			
		n	%	n	%		
Solunum sıkıntısı	hayır	5	31,3	20	64,5	4,691	0,030*
	evet	11	68,8	11	35,5		

Tablo 12. Rituksimabın remisyon uzatmak için kullanılması ve enfektif yan etkiler

Enfeksiyon		RTX tedavisini relaps olmamasına rağmen remisyon süresini uzatmak için kullanıyor musunuz?				Ki Kare	p
		evet seçilmiş vaka		hayır sadece relapsta			
		n	%	n	%		
Sepsis	hayır	13	81,3	31	100,0	6,209	0,013*
	evet	3	18,8	0	0,0		
İnfluenza enfeksiyonu	hayır	14	87,5	31	100,0	4,047	0,044*
	evet	2	12,5	0	0,0		

Çocuk nefroloji hekimlerinin böbrek nakli hastalarında, gelişen AABR durumunda RTX kullanımı değerlendirildiğinde, hekimlerin %60'ı önce IVIG kullandığını, hastanın fayda görmemesi halinde tedaviye RTX eklediğini belirtti. Hekimlerin %25'i ise RTX tedavisini IVIG ile eş zamanlı kullandıklarını ifade etti. (Şekil 9). Hekimlerin %91,7'si 375 mg/m² dozda RTX kullanıyor, %66'sı birer hafta aralarla yine, %66'sı toplam 4 doz şeklinde RTX veriyordu.



Şekil 9. Hekimlerin antikor aracılı böbrek rejeksiyonunda rituksimab kullanımı

4.2. Rituksimab öncesi hazırlıklar

Ritüksimab öncesi laboratuvar değerlendirmesi sorgulandığında, katılımcıların büyük çoğunluğunun RTX tedavisi vermeden önce hastalarından tam kan sayımı, akut faz reaktanları, böbrek fonksiyon testleri ve hepatit belirteçlerini istediği tespit edildi. Hekimlerin dörtte üçünden fazlasının, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tahlili ve tüberküoz değerlendirmesi ile ilgili tetkikleri istedikleri, yaklaşık yarısının ise hepatit dışı viral serolojiyi de rutin olarak istedikleri belirlendi (Tablo 13).

Tablo 13. Rituksimab tedavisinden önce yapılan hazırlıklar

Rituksimab öncesi hazırlık	Hekim sayısı ve yüzdesi
Tam kan sayımı	46 (%97,9)
Hepatit belirteçleri	44 (93,6)
Akut faz reaktanları	42 (%89,4)
Böbrek fonkiyon testleri	41 (%87,2)
Tam idrar tahlili	38 (%80,9)
Karaciğer fonksiyon testleri	37 (%78,7)
Tüberküloz değerlendirmesi	36 (%76,6)
Hepatit dışı seroloji	23 (%48,9)
Hazırlık yapmayan	0

Hepatit belirteçlerini isteyen 44 hekim (%94)'in çoğu HBsAg, anti-HBs, anti-HCV'den oluşan üçlü serolojik testi istediği, bazı hekimlerin ise anti-HBc-İgM, anti-HBc-İgG tetkiklerini de istemlerine ekledikleri belirlendi (Tablo 14).

Tablo 14. Rituksimab öncesi bakılan hepatit belirteçleri

Hepatit belirteçleri	Hekim sayısı ve yüzdesi
HBsAg	42 (%89,4)
Anti-HBs	42 (%89,4)
Anti-HCV	42 (%89,4)
Anti-HBc-İgM	13 (%27,7)
Anti-HBc-İgG	5 (%10,6)
Anti-HBe	3 (%6,4)

Çocuk nefroloji hekimlerinin %76'sı RTX tedavisinden önce tüberküloz değerlendirmesi yapıyordu. Hekimlerin neredeyse tamamının, tüberküloz öyküsünü sorguladığı ve BCG skarı kontrolü yaptığı belirlendi. Aşı kartı sorgulamasını da hekimlerin yaklaşık yarısı yapmaktaydı. Tüberküloz için laboratuvar değerlendirmesi yapan hekimlerin %97'sinin PPD testi ve %83'ünün iki yönlü akciğer grafisi istediği belirlendi. Hekimlerin %58'i quantiferon testi de istemekteydi (Tablo 15).

Tablo 15. Rituksimab öncesi tüberküloz değerlendirmesi

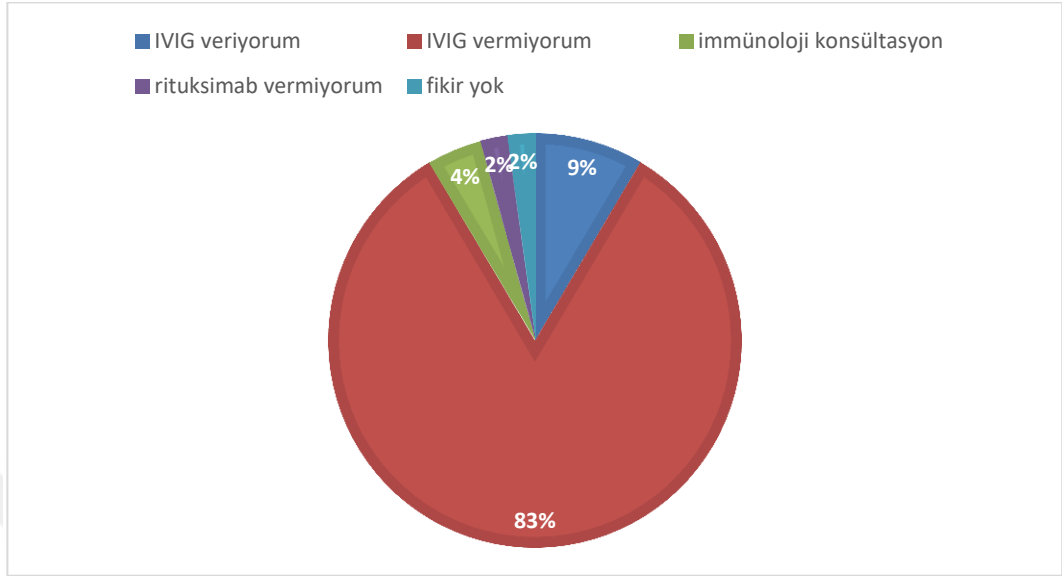
Tüberküloz değerlendirmesi	Hekim sayısı ve yüzdesi
BCG skarı	36 (%100)
PPD testi	35 (%97,2)
Öykü	33 (%91,6)
İki yönlü akciğer grafisi	30 (%83,3)
Quantiferon testi	21 (%58,3)
Aşı kartı	19 (%52,7)
Aşı kartı, PPD testi	18 (%50)
PPD testi, Öykü	17 (%47,2)
Quantiferon, Öykü	16 (%44,4)
Hepsi	12 (%33,3)
Aşı kart, Quantiferon testi	11 (%30,5)

Tüberküloz ile ilgili hazırlık yapan ve yapmayan hekimler, RTX tedavisi sonrası tüberküloz enfeksiyonu ile karşılaşma açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuca varılamadı ($p=0.57$) (Tablo 16).

Tablo 16. Tüberküloz değerlendirme ve tüberküloz enfeksiyonu ilişkisi

Enfektif yan etki		Tüberküloz değerlendirme				Ki Kare	p
		hayır		evet			
		n	%	n	%		
Tüberküloz	hayır	11	100,0	35	97,2	0,312	0,576
	evet	0	0,0	1	2,8		

Çocuk nefroloji hekimlerinin takip ettikleri hastaların yaşa göre total IgG değerleri düşük olsa bile, RTX tedavisi öncesinde IVIG tedavisini çoğunlukla kullanmadıkları, sadece %9'unun IVIG verdiği belirlendi (Şekil 10). Aşağıdaki şekilde belirtilen dört farklı yaklaşıma sahip olan hekimlerin, RTX tedavisi sonrasında karşılaştıkları enfektif bazı yan etkiler ve hipogamaglobulinemi görülme oranları karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlı sonuca varılamadı (Tablo 17).



Şekil 10. Rituksimab öncesi total IgG düşüklüğünde yaklaşım

Tablo 17. IVIG tedavisi ve RTX sonrası bazı yan etki ve enfektif durumlarla ilişkisi

Yan etkiler		Total IgG değeri yaşa göre düşük olması halinde RTX tedavisine başlamadan önce IVIG veriyor musunuz?										Ki Kare	p
		fikir belirtilmemiş / deneyim yok		evet		hayır		bu durumda RTX vermiyorum		immünoloji konsültasyonu			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Hipogamaglobulinemi	hayır	1	100,0	2	50,0	28	71,8	1	100,0	2	100,0	2,533	0,639
	evet	0	0,0	2	50,0	11	28,2	0	0,0	0	0,0		
Ciddi enfeksiyon	hayır	1	100,0	3	75,0	34	87,2	1	100,0	2	100,0	1,123	0,891
	evet	0	0,0	1	25,0	5	12,8	0	0,0	0	0,0		
Üst solunum yolu enfeksiyonu	hayır	1	100,0	1	25,0	28	71,7	1	100,0	2	100,0	5,653	0,227
	evet	0	0,0	3	75,0	11	28,3	0	0,0	0	0,0		
Alt solunum yolu enfeksiyonu	hayır	1	100,0	2	50,0	32	82,0	0	0,0	1	50,0	6,593	0,159
	evet	0	0,0	2	50,0	7	18,0	1	100,0	1	50,0		
Pnömonokok	hayır	1	100,0	4	100,0	34	87,1	1	100,0	2	100,0	1,148	0,887
	evet	0	0,0	0	0,0	5	12,9	0	0,0	0	0,0		
Meningokok	hayır	1	100,0	4	100,0	38	97,4	1	100,0	2	100,0	0,210	0,995
	evet	0	0,0	0	0,0	1	2,6	0	0,0	0	0,0		
Tüberküloz	hayır	1	100,0	4	100,0	38	97,4	1	100,0	2	100,0	0,210	0,995
	evet	0	0,0	0	0,0	1	2,6	0	0,0	0	0,0		
Sepsis	hayır	1	100,0	3	75,0	37	94,8	1	100,0	2	100,0	2,696	0,610
	evet	0	0,0	1	25,0	2	5,2	0	0,0	0	0,0		
İnfluenza	hayır	1	100,0	3	75,0	38	97,4	1	100,0	2	100,0	4,677	0,322
	evet	0	0,0	1	25,0	1	2,6	0	0,0	0	0,0		
PCP enfeksiyonu	hayır	1	100,0	4	100,0	37	94,8	1	100,0	2	100,0	0,428	0,980
	evet	0	0,0	0	0,0	2	5,2	0	0,0	0	0,0		
Mantar enfeksiyonu	hayır	1	100,0	4	100,0	38	97,4	1	100,0	2	100,0	0,210	0,995
	evet	0	0,0	0	0,0	1	2,6	0	0,0	0	0,0		
Akut gastroenterit	hayır	1	100,0	3	75,0	38	97,4	1	100,0	2	100,0	4,677	0,322
	evet	0	0,0	1	25,0	1	2,6	0	0,0	0	0,0		

4.3 Rituksimab ve bağışıklama

Çocuk nefroloji hekimlerinin %85'inin, RTX tedavisi vermeden önce hastalarının geçmiş aşı durumlarını sorguladıkları belirlendi. Aşı sorgulması yapan hekimler genellikle aşı kartı üzerinden kontrol sağlamaktaydı. Hekimlerin genellikle sağlık bakanlığı aşı takvimi dışındaki aşıları da sorguladıkları

belirlendi. Ayrıca bazı hekimler de e-nabız sistemi üzerinden aşılamaların kontrolünü yapmaktaydı (Tablo 18).

Tablo 18. Rituksimab tedavisi öncesi aşı sorgulaması

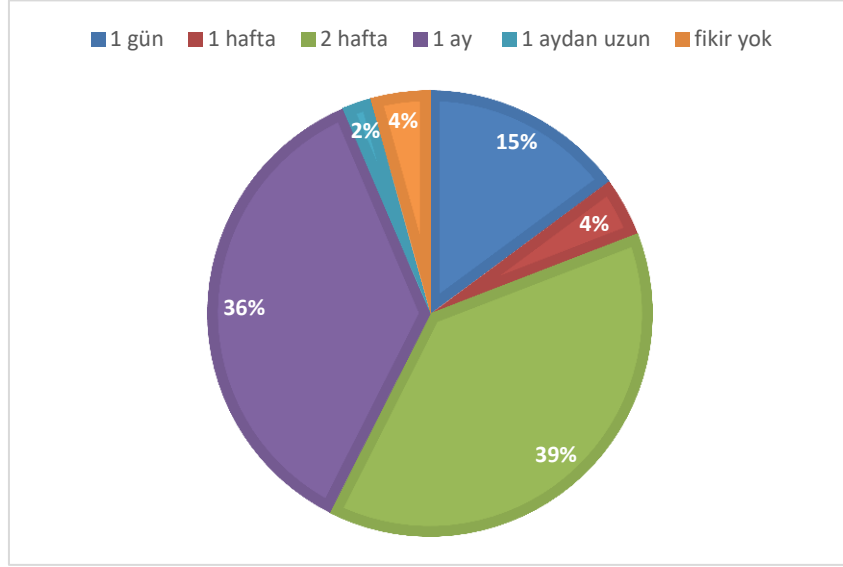
Aşı sorgulaması	Hekim sayısı ve yüzdesi
Aşı kartı	31 (%86,1)
Sağlık bakanlığı aşı takvimi dışındaki aşılar	28 (%77,7)
E-Nabız	13 (%36,1)

Aşı kartı üzerinden kontrol yapan hekimlerin hastalarında, RTX yan etkisi olarak influenza enfeksiyonunun daha az görüldüğü belirlendi ($p= 0.03$), (Tablo 19).

Tablo 19. Aşı kartı ile sorgulama ile influenza enfeksiyonu arasındaki ilişki

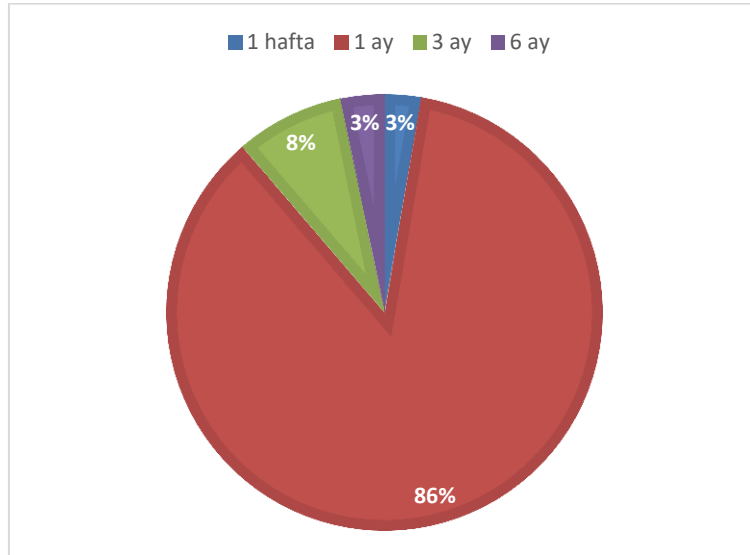
Enfektif yan etki		Ritüksimab tedavisi öncesi bağışıklama sorgulamasını aşı kartı üzerinden yapıyorum				Ki Kare	p
		evet		hayır			
		n	%	n	%		
İnfluenza enfeksiyonu	hayır	31	100	14	87,5	4,04	0,003*
	evet	0	0	2	12,5		

Hekimlerin %75'inin eğer hastalarına yakın zamanda inaktif aşı yapıldıysa, iki hafta veya bir ay süre ile RTX tedavisini başlamak için bekledikleri, %20'sinin ise bir gün veya bir hafta RTX tedavisini erteledikleri saptandı (Şekil 11).



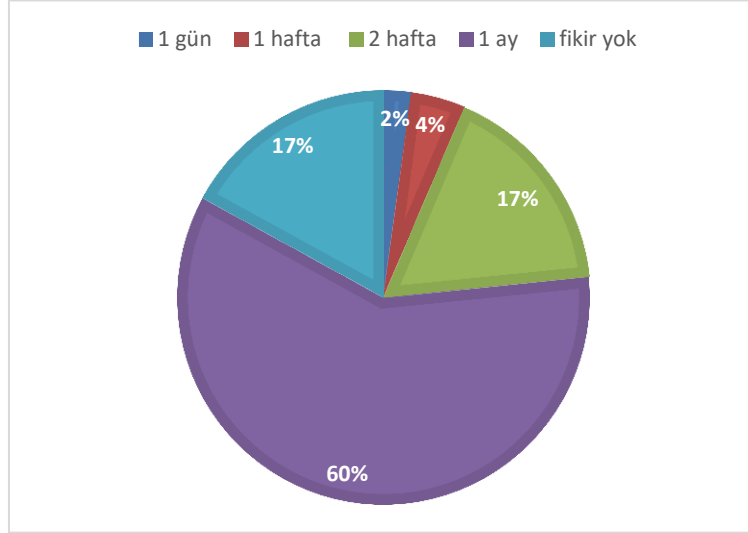
Şekil 11. İnaktif aşı sonrası rituksimab tedavisinin ertelenmesi

Çocuk nefroloji hekimlerinin %85'i, hastalarında canlı aşı öyküsü olması durumunda da RTX tedavisini en az bir ay ertelemekteydi. Bir hafta erteleyen %8'lik bir grup da varken, hekimlerin %6'sı 3-6 ay ertelemekteydi (Şekil 12).

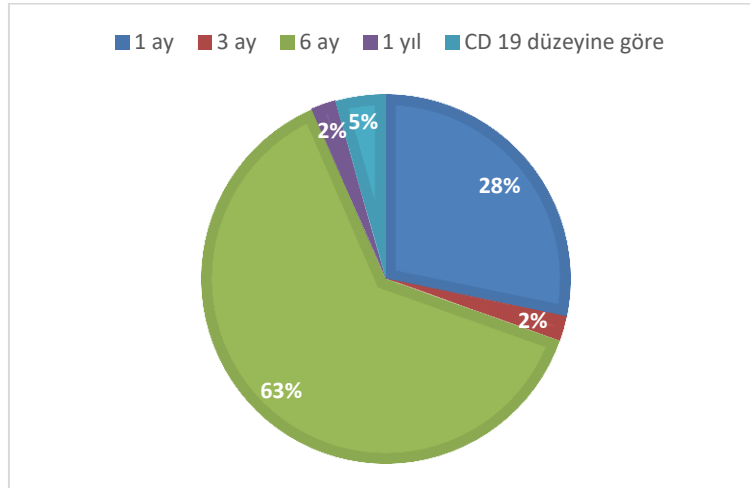


Şekil 12. Canlı aşı sonrası rituksimab tedavisinin ertelenmesi

Aşılama gerektiğinde katılımcıların %60'ı, inaktif aşıları RTX tedavisinden bir ay sonra ve %63'ü ise canlı aşıları, RTX'den 6 ay sonra yaptıklarını belirttiler (Şekil 13 ve 14).



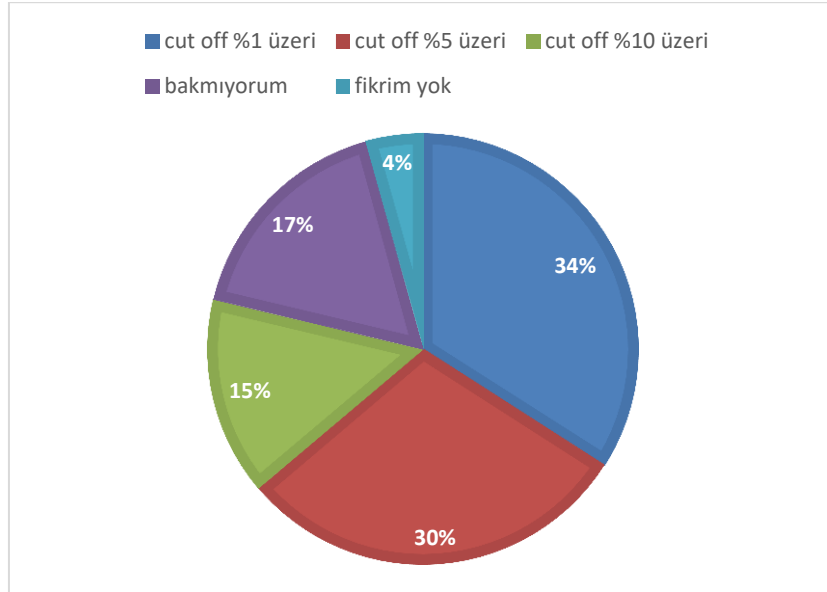
Şekil 13. Rituksimab tedavisi sonrası inaktif aşının ertelenmesi



Şekil 14. Rituksimab tedavisi sonrası canlı aşının ertelenmesi

4.4 Rituksimab ve CD19

Katılımcıların çoğunun (37 hekim, %79), RTX tedavisinden önce hastalarından CD19 düzeyi baktıkları, ancak CD19 ‘‘cut-off’’ değeri konusunda fikir birliği olmadığı, en yaygın kabul edilen değerlerin %1 ve %5 olduğu belirlendi. 2 hekim, CD19 konusunda fikir belirtmedi. Rituksimab tedavisi öncesi CD19 düzeyi bakmayan sekiz kişiden (%17), dördünün çalıştığı merkezde CD19 düzeyi bakılamadığı için, diğerlerinin ise gerek duymadığı için tetkik istemediği belirlendi (Şekil 15).



Şekil 15. Rituksimab tedavisi öncesi CD19 düzeyi

CD19 düzeyi isteyenler ve istemeyenlerle ilgili enfektif yan etiklerle ilgili karşılaştırma yapıldığında, CD19 istemeyenlerin takip ettikleri hastalarda RTX yan etkisi olarak daha sık enfeksiyon rapor edildiği görüldü ($p=0.02$), (Tablo 20).

Tablo 20. CD19 düzeyi istemi ve enfeksiyon

Enfektif yan etkiler		CD19 düzeyi				Ki Kare	p
		hayır		evet			
		n	%	n	%		
İzlemde enfeksiyon bulgusuna rastlamadım.	hayır	8	100,0	20	51,3	6,542	0,011*
	evet	0	0,0	19	48,7		
	evet	1	12,5	1	2,6		

CD19 düzeyi cut off değerini %1,%5 ve %10 olarak kabul eden ve CD19 düzeyi bakmayan hekimlerin hastaları karşılaştırıldığında, RTX sonrası remisyon durumuna bakıldığında istatistiksel anlamlı sonuca varılamadı (Tablo 21).

Tablo 21. CD19 düzeyi ve RTX sonrası remisyon durumu

CD19 cutt off		RTX tedavisi verdiğiniz hastalarınızda hastalık remisyon süresi uzadı mı?								Ki Kare	p
		fikir belirtilmemiş/ yeterli verimiz yok		evet		hayır		diğer			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
RTX tedavisi başlamadan önce CD19 düzeyi bakıyorsanız cut off değeriniz kaçtır ?	fikir belirtilmemiş	0	0,0	2	5,1	0	0,0	0	0,0	4,166	0,842
	%1 üzeri	0	0,0	13	33,3	1	20,0	2	66,7		
	%5 üzeri	0	0,0	12	30,8	2	40,0	0	0,0		
	%10 üzeri	0	0,0	5	12,8	1	20,0	1	33,3		
	bakmıyorum	0	0,0	7	17,9	1	20,0	0	0,0		

4.5. Rituksimab dozu ve uygulama protokolü

Hekimlerin neredeyse tamamı (46 hekim, %97) NS tanısı ile takipli hastalarında RTX tedavisini başlarken doz olarak 375 mg/m² pozolojisini kullandığını belirtti. Toplam doz olarak ise hekimlerin yaklaşık yarısı 4 doz,

sırasıyla %11, %17 ve %6'sı ise 3 doz, 2 doz ve tek doz kullandığı belirlendi. Hekimlerin yaklaşık yarısı dozlar arasında birer hafta süre bırakırken, dozlar arası iki hafta süre bırakanlar 9 hekim, %19 oranındaydı. Hekimlerin %10'u dozlar arasında 1 ay veya 3 ay bıraktığını belirtti (tablo 22, 23.).

Katılımcıların %83'ü RTX'i optimum infüzyon hızında verdikten sonra yan etki gelişmedi ise infüzyon hızını arttırdıklarını belirtti. İnfüzyon hızı önerilerine uyan hekimler ile uymayan hekimlerin izlemlerinde RTX sonrası yan etki profili açısından istatistiksel anlamlı sonuca varılamadı.

Tablo 22. Nefrotik sendrom hastalarında uygulanan RTX doz sayısı

NS	Toplam doz sayısı
Belirsiz	5 (%10,6)
1 doz	3 (%6,4)
2 doz	8 (%17)
3 doz	5 (%10,6)
4 doz	26 (%55,3)

Tablo 23. NS ile takipli hastalarda RTX tedavileri arası bırakılan süre

NS	Dozlar arası süre
1 hafta	25 (%53,2)
2 hafta	9 (%19,1)
Belirsiz	8(%17)
1 ay	4 (%8,5)
3 ay	1 (%2,1)

4.6. Rituksimaba dirençli hastalar

Hekimlerin %62'si RTX tedavisine dirençli olan hastalarında plazmaferez tedavisini denedikleri, 3 hekimin (%6) ise, başka bir medikal tedavi (ofatumumab) yöntemine başvurduğu belirlendi (Tablo 24).

Tablo 24. Rituksimab dirençli hastalarda uygulanan tedaviler

Rituksimab dirençli hastalarda tedavi	Hekim sayısı ve yüzdesi
Plazmaferez	29 (%61,7)
Konservatif tedavi	5 (%10,6)
Ofatumumab	3 (%6,4)

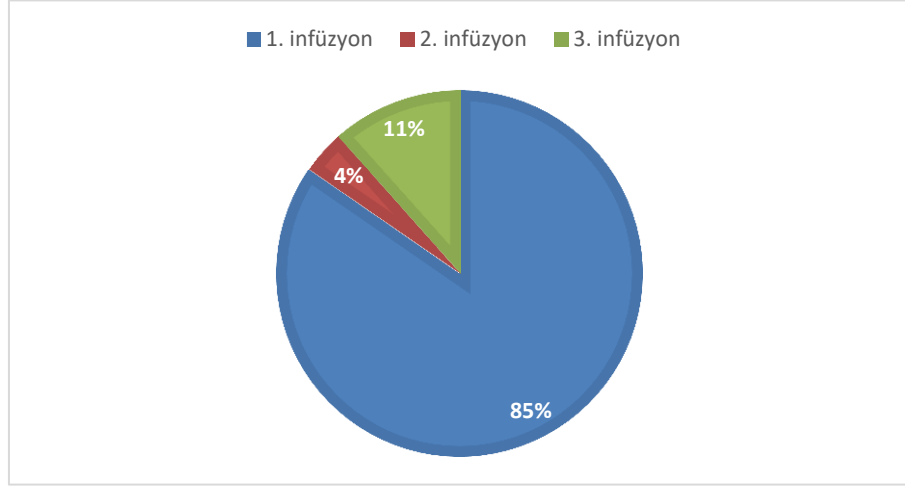
4.7. Rituksimab yan etkileri

Rituksimab sonrası en sık görülen yan etkinin allerjik reaksiyon olduğu (%77), sıklık sırasına göre diğer yan etkilerin dispne, döküntü, baş ağrısı, hipotansiyon, hipogamaglobulinemi, sitopeni ve anafilaksi olduğu rapor edildi (Tablo 25).

Tablo 25. Rituksimab tedavisine bağılı gelişen yan etkiler

Rituksimab yan etkileri	Hekim sayısı ve yüzdesi
Allerjik reaksiyon	36 (%76,6)
Dispne	22 (%46,8)
Döküntü	22 (%46,8)
Baş ağrısı	17 (%36,2)
Hipotansiyon	15 (%31,9)
Hipogamaglobulinemi	13 (%27,7)
Sitopeni	12 (%25,5)
Anafilaksi	12 (%25,5)
Ciddi enfeksiyon	6 (%12,8)
Karın ağrısı	4 (%8,5)
Hafif enfeksiyon	3 (%6,4)
Yan etki yok	2 (%4,3)
BFT bozukluğu	0
KCFT bozukluğu	0
Kalp yetmezliği	0
Lökoensefalopati	0
Ölüm	0

Anafilaksi gelişenler içinde, ilk infüzyon sırasında anafilaksi gözlenenlerin diğer infüzyonlara göre belirgin fazla olduğu saptandı (Şekil 16).



Şekil 16. Rituksimab nedeniyle anafilaksi gelişen hastalar

Hekimlerin %60'ı RTX verdikten sonra enfektif yan etkilerle karşılaştıklarını ve çoğunun üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu olduğunu ifade ettiler. Nadir olarak pnömokok, CMV enfeksiyonu, sepsis, idrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit, Pnömosistis jirovecii enfeksiyonu ve influenza enfeksiyonu bildirdiler (Tablo 26).

Tablo 26. Rituksimab tedavisi sonrası enfektif yan etkiler

Rituksimab sonrası enfeksiyon	Hekim sayısı ve yüzdesi
Enfektif yan etki yok	19 (%40,4)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	14 (%29,8)
Alt solunum yolu enfeksiyonu	11 (%23,4)
Pnömonokok	5 (%10,6)
CMV	4 (%8,5)
Sepsis	3 (%6,4)
İdrar yolu enfeksiyonu	3 (%6,4)
Akut gastroenterit	2 (%4,3)
PCP	2 (%4,3)
İnfluenza	2 (%4,3)
COVID-19	2 (%4,3)
HSV	2 (%4,3)
Tüberküloz	1 (%2,1)
Meningokok	1 (%2,1)
Mantar	1 (%2,1)
Cilt enfeksiyonu	0 (%0)
Toksik epifermal nekroliz	0 (%0)
EBV	0 (%0)
Hepatit B	0 (%0)
Hepatit B reaktivasyonu	0 (%0)
Fulminan hepatit	0 (%0)

EBV: Ebstein - Barr virüsü, **CMV:** Sitomegalovirüs, **HSV:** Herpes simpleks virüs, **PCP:** Pneumocystis jiroveci pnömonisi.

Hekimlerin %72'si RTX tedavisi sonrasında hastalarını PCP enfeksiyonundan korumak için profilaksi dozunda trimetoprim-sulfametaksazol verdiklerini belirttiler. Hekimlerden trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisi kullananların takip ettiği hastalarla, kullanmayanların hastaları karşılaştırıldığında PCP enfeksiyonu gelişmesi riski açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27. Antibiyotik profilaksisi ve PCP enfeksiyonu

Enfeksiyon		RTX tedavisi sonrası PCP'den korunmak için trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi uyguluyor musunuz?				Ki Kare	p
		evet		hayır			
		n	%	n	%		
Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP)	hayır	32	94,1	13	100,0	0,799	0,371
	evet	2	5,9	0	0,0		

5. TARTIŞMA

Rituksimab, B hücreleri üzerinde bulunan CD20 antijenine karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. İlk olarak 26 yıl önce bazı lösemi ve lenfoma türlerinde kullanılmıştır³. Son 20 yıldır ise pediatrik nefroloji alanında NS, SLE, ANCA ilişkili vaskülit, böbrek nakli dahil olmak üzere bir çok hastalığın tedavisinde yeni yollar açmıştır⁸. Bizim çalışmamızda Türkiye’de çocuk nefrolojide RTX kullanımı ile ilgili çocuk nefroloji hekimlerine çevrimiçi olarak bir anket uygulandı. RTX kullanımının endikasyonları, RTX öncesi hazırlıklar, RTX infüzyonu sırasında dikkat edilmesi gerekenler, RTX pozolojisi, RTX sonrası izlemde dikkat edilmesi gerekenler gibi konularda bilgilerin toplanarak analiz edilmesi, çıkan sonuçlar ışığında literatüre katkı sunulması amaçlandı.

Çocuk nefrolojide ilk kez RTX kullanımı 2004 yılında bir vaka raporu ile bildirilmiştir. Sık relaps olan (35 kez), steroid sonrası kullanılan siklofosfomid gibi ajanlardan sonra da relapsları devam eden bir SSNS hastasına, idiyopatik trombositopenik purpura nedeniyle verilen RTX’in SSNS hastalığında remisyon sağladığı tesadüfen farkedilmiştir²².

Nefrotik sendrom ile takipli hastaların yaklaşık yarısında steroid bağımlılığı veya sık relaps gelişir ve bu hastalar steroid dışı ilaçlara (siklofosfamid, MMF veya CNI grubu gibi) ihtiyaç duyarlar. Bu ilaçlar nefrotoksisite dahil ciddi yan etki potansiyeline sahiptir²⁶. Bu nedenle, yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan çalışmalar (2014-2019) RTX’in steroid bağımlı NS veya FRNS’deki faydalarını destekleyen

güçlü kanıtlar sunmaktadır ²⁷. Örneğin, Ravani ve arkadaşlarının yürüttüğü randomize kontrollü bir çalışmada, yüksek dozda steroide ihtiyaç duyan, steroid bağımlı nefrotik sendromlu 30 çocuk hastanın ortalama 22 ay takibinde, tedavi gurubundaki 15 çocuğa verilen tek doz (375 mg/m²) RTX ile 3 ay içinde proteinüri ve steroid ihtiyacında azalma olduğu gösteriştir ⁴⁹. Bizim çalışmamızda da RTX'in FRNS' de sık tercih edildiği görüldü. Nefroloji hekimlerinin en sık (%45) RTX kullandığı hastalık SSNS idi. SSNS'de RTX'i en sık (%89,4) tercih etme nedeni sık relaps olmasıydı. Hekimler, SSNS'de RTX'i steroid sonrası ilk ajan olarak değil de (%89,3), kurtarma tedavisi olarak (%51,1) kullanıyordu. SSNS hastalarında RTX öncesi en sık uygulanan medikal tedaviler MMF ve siklofosfamiddi (%66 ve %55,3). Ravani ve arkadaşlarının aksine bizim çalışmamızdaki hekimler RTX'i tek doz kullanmıyordu. SSNS hastalarında kullanılan pozoloji çoğunlukla (%97,9) 375 mg/m², 4 doz (%55,3), dozlar arası süre 1 hafta (%53,2) idi. RTX sonrası genellikle (%83) remisyon sağlandığı ifade edilmişti.

Steroide dirençli nefrotik sendrom teşhisi, yönetimi, komplikasyonları nedeniyle önemli bir grup hastalıktır ⁵⁰. SRNS'li hastaların yönetimine yönelik, 2018 IPNA kılavuzunda birinci basamak immünsüpresif tedavi ajanı olarak CNI'ler (takrolimus ve CsA) önerildi (derece B, orta öneri). SRNS tanısı sonrası steroid tedavisinin azaltılması ve 6 ay içerisinde kesilmesi önerildi (derece D, zayıf öneri). CNI karşılanamıyorsa, yüksek doz steroid ile birlikte veya tek başına siklofosfamid önerildi (derece D, zayıf öneri). CNI sonrası remisyonda steroide duyarlı bir nüks gelişmesi halinde remisyonu sürdürmek için MMF kullanımı

önerildi (derece C, zayıf öneri). CNI'ler ile en azından kısmi remisyon elde edilemediyse yeni potansiyel tedaviler için çalışmalara yönlendirilmeli veya RTX kullanımı düşünülebilir şeklinde öneriler yer aldı. CD19 düzeyi %1 hedeflenerekten, 375 mg/m², 1 veya 2 infüzyon (2 hafta içinde) şeklinde önerildi (derece C, zayıf öneri). Çalışmamıza göre hekimlerin çoğu (%91,5) SRNS'de daha önce RTX kullanmıştı. IPNA önerilerine uygun şekilde RTX genellikle (%55,8) kurtarma tedavisi olarak kullanılıyordu ve CNI'lar ilk tercih olarak kullanılıyordu. SRNS'de RTX öncesinde en sık kullanılan ilaçlar CsA (%97,9), MMF (%72,3) ve takrolimustu (%70,2). Hekimlerin neredeyse tamamı RTX dozunu 375 mg/m² olarak veriyordu ancak toplam doz sayısı IPNA önerilerine göre daha fazlaydı (birer hafta arayla 4 kez kullananlar, %55,3)⁵⁰. RTX tedavisi sonrası CD19 düzeyleri yükseldiğinde hastaların hepsinde nüks meydana gelmediği için, RTX'in tekrar uygulanmasına ilişkin fikir birliği yoktur. Serum CD19 düzeyi periferik B hücrelerini yansıtacağı için renal B hücresi popülasyonunda ne olduğunu göstermeyebilir. Bazı merkezlerde CD19 düzeyinden bağımsız olarak altı ayda bir RTX tedavisi kullanılmaktadır. Ayrıca nefrotik sendrom relapslarında T hücrelerinin yeniden oluşması da etkili olduğundan CD19 dışında başka biyobelirteçlerin daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır⁸. Bizim çalışmamızda hekimlerin çoğu (%78,7) RTX tedavisi verdikleri hastalarda CD19 takibi yapıyorlardı. CD 19 düzeyi bakanlar genellikle %1 veya %5 cut off değerini baz alıyordu (sırayla %43,2 ve %37,8). Ancak CD19 cut off değerlerini %1, %5, %10 olarak alanlar ve CD19 bakmayan hekimlerin hastaları karşılaştırıldığında RTX sonrası remisyon açısından anlamlı

fark saptanmadı ($p=0.84$). Ancak RTX tedavisi öncesi, CD19 düzeyini istemeyen hekimlerin takip ettiği hastalarda, isteyenlere göre enfektif yan etki görüldüğünü belirtenlerin daha çok olduğu belirlendi ($p=0.01$). Bu nedenle IPNA önerilerinde de CD19 düzey takibi önerildiğinden, mümkünse CD19 düzey takibinin önerilmesi gerektiğini savunabiliriz.

ANCA ilişkili vaskülitte ve SLE’de immün düzensizlik ve antikor üretiminin önemli bir rol oynadığı varsayıldığından, RTX’in faydalı olması muhtemeldir ²¹. ANCA ilişkili vaskülit ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalar dahil olmak üzere 43 çalışmanın meta analizine göre, RTX’in konvansiyonel tedavi kadar etkili olduğu ve dirençli hastalarda %80’e varan oranda remisyon sağladığı gösterilmiştir ³². Ancak literatür pediatrik hastalar için sınırlıdır. Bizim çalışmamızda nefrologların yaklaşık yarısı (%44,7) ANCA ilişkili vaskülitte RTX kullanıyordu. Ancak çok az kısmı (%23,1) steroid sonrası ilk ajan olarak RTX’i indüksiyonda tercih ediyordu. Konvansiyonel tedavilerin henüz önüne geçememişti, RTX genellikle (%64) kurtarma tedavisi olarak tercih ediliyordu.

Lupus için steroide ve immünsupresanlara dirençli, 12 vaka serisinden oluşan 272 hastanın incelendiği, dirençli lupus nefritinin en sık endikasyon olduğu bir çalışmada, hastalara uygulanan RTX sonrasında renal, nöropsikiyatrik ve hematolojik belirtilerde iyileşme gösterirken, bir kaç ana yan etki ile iyi bir güvenlik profili sağladı ³⁷. SLE’de standart ilk tedavi ajanı olarak RTX tedavisi kullanılmamaktadır, refrakter tedavide indüksiyon tedavisi olarak tercih edilmektedir ³⁷. Bizim çalışmamızda SLE’de RTX sık olarak kullanılıyordu.

SLE’de böbrek tutulumu nedeniyle RTX kullanan hekimler çoğunluktaydı (41, %87), diğer tutulumlar (hematolojik ve nörolojik) için kullanan hekimlere (23, %48 ve 21, %44) göre iki kat daha fazla saptandı. SLE’de böbrek tutulumu mortalite ve morbiditenin ana nedenidir, prevalans çoğu çalışmada %50-70 oranında bildirilmiştir⁵¹. SLE’de nöropsikiyatrik tutulum, hem tanısal hem de terapötik düzeyde klinisyenler için bir zorluktur. Nörolojik tutulumlu SLE prevalansı farklı serilere göre büyük ölçüde değişmektedir (%37 ile %95)⁵². SLE hastalarında sıklıkla kronik hastalık anemisi bulunur ve lökopeni yaygındır (%42- %74) ⁵¹. Nörolojik ve hematolojik tutulumlar yaygın olmasına rağmen bizim çalışmamızda bu tutulumlar nedeniyle böbrek tutulumuna göre daha az RTX kullanıldığı belirtilmiş olup, bu durum anketi yanıtlayanlar nefrolog olması ile açıklanabilir.

B hücreleri, AABR (antikor aracılı böbrek rejeksiyonu) durumunda önemli bir rol oynadığından, RTX tedavisinin yararlı olması muhtemeldir ⁸. Macklin ve arkadaşları tarafından birincil olarak erişkin çalışmaları üzerine yapılan bir meta-analizde, RTX’in akut AABR’de fayda sağlayabileceği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, kesin sonuca varan yüksek kaliteli kanıtların olmadığını da vurguladılar ³⁸. Kronik AABR’de, RTX’in etkinliği gösterilememiştir. Sonuç olarak AABR’de pediatrik kanıtlar, yalnızca çelişkili sonuçlara sahip küçük vaka serileriyle sınırlıdır ve ciddi yan etki olaylarını bildirir ⁸. Bizim çalışmamızda AABR’de RTX kullananlar yaygındı (%66). Kesin kanıtlar olmadığından literatürle uygun şekilde AABR’de RTX kullananlar genellikle kurtarma tedavisi olarak kullanıyordu (%74,1). AABR’de RTX kullananlar

çoğunlukla (%90,1) önce yalnız IVIG veriyor, IVIG'den fayda görülmezse RTX kullanıyordu. Bazı nefrologlar ise IVIG ile beraber RTX kullanıyordu. Nefrologların tamamına yakını (%91,7) doz olarak 375 mg/m², genellikle (%68) 4 doz veriyor ve hepsi dozlar arası 1 hafta bırakıyordu.

Rituksimab dozlamasında genellikle 375 mg/m² pozoloji, 4 haftalık , toplam 4 dozluk bir tedavi rejimi uygulamasının çeşitli hastalıklarda uygulandığını görmekteyiz. Bu tedavi rejimi ilk olarak lenfoma ve PLTD hastalarına uygulanmıştır ve onlardan esinlenerek nefroloji alanında kullanılmaktadır. Farklı nefrolojik endikasyonlarda da aynı doz kullanılmaktadır. Renal tutulum veya renal yetmezlik durumunda dozun değişip değişmemesi gerektiği tam olarak bilinmemektedir. Chan ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada, RTX verilen steroid bağımlı NS ve FRNS'li 511 vaka incelenmiş. RTX, 375 mg/m² olarak kullanılmış. Tek doz düşük, 2 doz orta, 4 doz ise yüksek doz olarak nitelendirilmiştir. İdame immünsüpresyon kullanmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmaya göre düşük doz RTX alanların, orta – yüksek doz RTX alanlara göre daha kısa relapssız dönem geçirdikleri ve daha yüksek relaps riskine sahip oldukları tespit edilmiştir. İdame immünsüpresyon ile birlikte kullanıldıklarında düşük – orta – yüksek doz RTX kullananların relapssız izlemi birbirlerine benzer olarak bulunmuştur ¹³. Bizim çalışmamıza göre NS hastalığında hekimlerin neredeyse tamamı (%97,9) 375 mg/m² dozajı tercih ediyordu. 4 doz kullananlar çoğunlukta idi (%55,3) ve yukarıdaki çalışmaya göre yüksek doz olarak nitelendirildi. Tek doz tercih eden çok azdı (%6,4). Dozlar arası genellikle 1 hafta bırakılıyordu (%53,2). Çocuklarda

kaç doz RTX'in güvenli kabul edilebileceği henüz bilinmemektedir. Tekrarlanan dozlar, anti-RTX antikorları geliştirme riskini de artırabilir ve bu antikorların varlığı, daha şiddetli infüzyon reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. RTX'in uygun dozları ve kürlerinin daha fazla araştırılması açıkça gereklidir ²⁷. Bizim çalışmamıza göre RTX'in tekrarlanan kullanımlarında yüksek doz uygulamaya rağmen, genellikle (%85) azalan etkinlik ve yan etki reaksiyonlarında artış görülmedi.

Rituksimab, infüzyonu sırasında seyreltilerek sabit bir hızda verilmesi sonrasında yan etki gelişmemesi durumunda infüzyon hızının artırılması önerilmektedir ⁸. Bizim çalışmamıza göre de hekimlerin %83'ü bu önerileri uygulamaktaydı.

Bazı merkezler, RTX verilmeden önce tüberküloz taraması (özellikle endemik bölgelerde) ve hepatit B virüs yüzey antijeni bakılması gerekliliğini savunmaktadır ⁸. 2022 yılında yayınlanan retrospektif tek merkezli bir kohort çalışmasına göre ise, 2013-2017 yılları arasında takip edilen böbrek nakli ile takip edilen hastalardan 56 tanesi RTX tedavisi almış, 287 tanesi almamış. İki grup arasında tüberküloz enfeksiyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır ⁵³. Bizim çalışmamızda hekimlerin çoğu RTX vermeden önce en az bir test ile tüberküloz taraması ve hepatit incelemesi yapmaktaydı (sırasıyla %98, %94). Tüberküloz değerlendirmesi yapan hekimler ve yapmayan hekimlerin hastalarında tüberküloz enfeksiyonu yan etkisi açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.37$).

Rituksimab biyolojik temelli bir immünsupresan olduğu için RTX alan çocuklar ve ergenler, enfeksiyon ve aşı ile önlenabilir hastalıklar açısından yüksek risk altındadır ve bu tür hastalıklara karşı korumalarını optimize etmek ve en üst düzeye çıkarmak için ek stratejilere gereksinim vardır. RTX kullanımı ve bağışıklama ile ilgili henüz kabul görmüş bir kılavuz yoktur. RTX tedavisi verilen pediatrik nefroloji hastalarıyla ilgili bağışıklama önerilerine baz oluşturacak çalışma olmaması nedeniyle romatolojik hastalarla ilgili bazı çalışmalara değerlendirildi. İnaktif aşılardan RTX tedavisinden bir hafta önce, canlı aşılardan en az bir ay önce yapılması öneriliyor. RTX sonrası ise B hücrelerinin 6. aydan sonra tam fonksiyon kazanacağını öngörülmesi nedeniyle cansız aşılardan 6 ay sonra, canlı aşılardan 6-9 ay sonra başlatılması öneriliyordu. RTX tedavisi sonrası ilk 6 ay içerisinde tetanoz ile karşılaşma durumunda, immünglobulin yanıtı azalacağı için tetanoz IgG yapılması önerilmemektedir ⁴³. Bizim çalışmamızdaki aşılama ile ilgili sorduğumuz sorular ışığında ulaştığımız bilgilere göre, RTX öncesi aşı sorgulamasını çoğu hekim yapıyordu (%85.1). Hekimler genellikle (%75) RTX tedavisinden 2-4 hafta önce inaktif aşı uygulaması yapıyor, tamamına yakını (%86) ise hastalarına canlı aşı yapıldıysa, RTX'i bir ay erteliyordu. Önerilerden farklı olarak RTX uygulaması sonrasında ise genelde (%60) bir ay sonra inaktif aşıya izin veriliyordu. RTX sonrası inaktif aşılardan bekleme süresi kısa olduğundan bu konuda farkındalık gerekebilir. Canlı aşı yapılacaksa ise genellikle (%63,8) 6 ay bekleme süresi sonrası veya bazen (%28) CD19 düzeyi normale gelmişse canlı aşıya izin veriliyordu. Çalışmamızda RTX öncesi aşı sorgulaması yapanlarda, yapmayanlara göre hastalara RTX verilmesi sonrası izlemlerinde

influenza görülme oranı daha düşük rapor edildi ($p=0,03$). Bu analiz aşı sorgulaması yapmanın gerekli olduğunun vurgulanması için dikkat çekici bulundu. Başka bir yan etki olarak RTX'in uzun dönemde hipogamaglobulinemiye neden olabileceği bilinmektedir ⁵⁴. Ancak bizim çalışmamıza göre takip edilen hastalarda yaşa göre IgG değeri düşük de olsa, hekimlerin çoğu (%83) IVIG tedavisi vermiyordu. IVIG tedavisi veren ve vermeyen hekimlerin takip ettiği hastalarda gelişen hipogamaglobulinemi yan etkisi karşılaştırıldığında anlamlı sonuca varılamadı ($p=0.63$). Bir çok enfektif yan etki karşılaştırıldığında da yine istatistiksel anlamlı sonuç bulunamadı.

Pediyatrik nefrolojide RTX kullanımına ilişkin çalışmaların çoğu, kabul edilebilir bir güvenlik profili bildirmiştir, ancak yine de bazı ciddi yan etkiler rapor edildiğinden dikkatli olunmalıdır ⁸. En yaygın yan etkiler, infüzyonla ilişkili hafif reaksiyonlar olup, bildirilen sıklık %5 ila %53 arasındadır . Çok az sayıda çocuk ciddi anafilaktik reaksiyonlar veya hipotansiyon geliştirse de, RTX daha ciddi yan etkilerle ilişkilendirilebilir ve uzun vadeli güvenliği tam olarak bilinmemektedir. Ciddi komplikasyonlar arasında artrit, akciğer hasarı, serum hastalığı yer almaktadır. İnfüzyondan 6 aya kadar gelişebilen uzamış ve şiddetli nötropeni, enflamatuar barsak hastalığı ve akut demiyelinizan nöropati görülebilir. RTX ayrıca sepsis, PCP, viral miyokardit, hepatit B enfeksiyonu, hipogamaglobulinemi gibi ciddi enfeksiyonlar dahil olmak üzere enfeksiyon riskini artırır ²⁷ Trivin ve arkadaşlarının erişkin ve glomerüler patolojileri olan hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmaya göre, RTX alan 98 hasta takip edilmiş, 25'i en az bir enfeksiyon ile başvurmuştur. RTX infüzyonunu takip eden 12 ay

içerisinde 4'ü enfektif yakınmalar nedeniyle takip edilen 5 hasta ölmüştür. Enfeksiyonların çoğu bakteriyel (%79) ve pnömoni en sık bildirilen enfeksiyon olarak kayda geçmiştir (%27). Böbrek yetmezliği, diabetes mellitus varlığı, kümülatif RTX dozu ve birlikte azatiyoprin kullanımının riski arttırdığı tespit edilmiştir⁴⁴. Altı pediatrik SRNS vakalarından oluşan sistematik bir derleme çalışmasında 541 hastadan, 34 hafif akut yan etkiler, 10 kronik yan etki bildirildi. 5 kronik yan etkinin ciddi yan etki bildirildi (üç hasta kardiyomiyopati, birer hasta şiddetli viral pnömoni, böbrek yetmezliği, pankolit). RTX tedavisinin güvenlik açısından tatmin edici bir profil sergilediği belirtildi⁵⁵. Bizim çalışmamıza göre RTX nedeniyle gelişen en sık izlenen yan etki infüzyon sırasında allerjik reaksiyondur (%76,6). Ancak literatürde belirtilenin aksine ciddi yan etkilerden olan anafilaksi ile karşılaşanlar nadir değildir (%25,5), ve genellikle (%85) ilk infüzyon sonrası geliyordu. Hekimlerin yaklaşık dörtte biri daha önce anafilaksi ile karşılaşmıştı ancak, toplam kaç infüzyon içerisinde geliştiğini bilmiyoruz. Bizim çalışmamızda, RTX tedavisini relaps olmamasına rağmen seçilmiş vakalarda remisyon süresini uzatmak için kullanan hekimlerin hastalarında, RTX tedavisini sadece relaps durumunda kullananlara göre enfeksiyon durumlarından sepsis ve influenzanın arttığı, yan etkiler içerisinde dispnenin arttığı tespit edildi. (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.04$, $p=0.03$). Bu bulgular relaps olmamasına rağmen RTX kullanımı yerine, hastaların yakın takip edilmeleri, relaps gelişimi veya CD19 hücreleri yeniden kanda belirdiğinde RTX dozunun yenilenmesinin daha güvenilir olabileceği sonucuna götürebilir.

Pneumocystis jirovecii pnömonisinin (PCP) yüksek mortalitesi göz önüne alındığında RTX tedavisi alan hastalarda B hücresi geri kazanımına ve ek immünosüpresif ek ilaçların kullanımına bağlı olarak 3 ila 6 aylık bir süre boyunca kotrimoksazol verilmesini önerilmektedir. (derece C, zayıf öneri) ⁴³. Bizim çalışmamıza bakıldığında hekimler genellikle (%72,8) kotrimoksazol profilaksisi kullandıklarını belirttiler. Ancak kotrimoksazol profilaksisi verenler ve vermeyenler karşılaştırıldığında PCP enfeksiyonu açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.37$).

6. SONUÇLAR

- ✓ Çalışmamıza 47 nefroloji hekimi katıldı. hekimlerin çoğunun (%74,5) alanında 10 yıl üzeri tecrübesinin olması dikkat çekiciydi.
- ✓ Tüm hekimler ortalama 10-20 kez RTX kullanma tecrübesine sahipti.
- ✓ Hekimlerin, en sık RTX kullandıkları hastalıklar sırasıyla SSNS, SRNS, AABR, SLE, ANCA ilişkili vaskülit, IgG4 ilişkili hastalık, PLTD idi. Ayrıca nadiren membranöz nefropati, anti GBM nefriti gibi hastalıklar da belirtildi.
- ✓ Steroide dirençli nefrotik sendrom başta olmak üzere (%74,5), RTX kurtarma tedavisi olarak tercih ediliyordu. Kurtarma tedavisi olarak RTX kullanmayan hekim yoktu.
- ✓ Hekimlerin steroid sonrası tedavide genellikle ilk tercih olarak RTX tercih etmediği anlaşıldı (%63,8).
- ✓ Hekimler NS ile takipli hastalarına RTX verirken, neredeyse tamamı (%97,9) aynı dozu kullanıyordu (375 mg/m^2). Genellikle (%55,3) toplam 4 doz uygulanıyor, ve dozlar arasında bir hafta bırakılıyordu (%53,2).
- ✓ Antikor aracılı böbrek rejeksiyonunda, RTX ilk tercih olarak kullanılmazsa da az sayıda hekim (%14,9) IVIG ile eş zamanlı RTX kullanıyordu. AABR'de RTX tedavisinde kullanılan doz, dozlar arası süre, toplam doz sayısı, NS ile benzerdi.
- ✓ Rituksimab öncesi yapılan hazırlıklarda tam kan, rutin biyokimya ve bazı serolojik tetkikler yapılıyordu. Tetkiklerin ayrıntısı ve sayısı hekimler arasında farklılık gösteriyordu. RTX öncesi aşı sorgulamasını çoğu hekim yapıyordu (%85,1). RTX alacak olan hasta inaktif aşı olduysa genellikle iki hafta veya

daha uzun süre, canlı aşı olduysa genellikle bir aydan uzun süre tedavi erteleniyordu.

- ✓ Rituksimab sonrası bağışıklamada ise, genellikle inaktif aşılar için bir ay, canlı aşılar için altı ay bekleme süresi öneriliyordu. Hekimlerin önemli bir kısmı ise (%28), RTX sonrası canlı aşı için CD 19 düzeyini dikkate alarak karar veriyordu. RTX sonrası inaktif aşılarda bekleme süresi kısa olduğundan bu konuda farkındalık gerekebilir.
- ✓ Hekimler RTX tedavisi verdikleri hastalarda genel olarak (%78,7) CD19 takibi yapıyorlardı. CD19 düzeyi bakanlar genellikle %1 veya %5 cut off değerini baz alıyordu (sırayla %43,2 ve %37,8).
- ✓ Hekimler RTX verdikleri hastalarda genel olarak remisyon sürelerinin uzadığını belirtti (%83). Bazı hekimler relaps olmaksızın remisyon süresini uzatmak için RTX kullanıyordu (%34).
- ✓ Rituksimab nedeniyle gelişen en sık izlenen yan etki infüzyon sırasında allerjik reaksiyondur (%76,6). Ciddi yan etkilerden olan anafilaksi ile karşılaşanlar nadir değildir (%25,5), ve genellikle (%85) ilk infüzyon sonrası geliyordu. Hekimlerin yaklaşık dörtte biri daha önce anafilaksi ile karşılaşmıştı ancak, toplam kaç infüzyon içerisinde geliştiğini bilmiyoruz.
- ✓ Rituksimabın tekrarlanan kullanımlarında genellikle (%85) azalan etkinlik ve yan etki reaksiyonlarında artış görülmedi.
- ✓ Hekimlerden daha fazla sayıda RTX tedavisi uygulamış olanların, SLE endikasyonunda kullandıkları anlaşıldı ($p=0.04$).

- ✓ Rituksimab öncesi yapılan hazırlıklarda, CD19 düzeyi istemeyen hekimlerin takip ettiği hastalarda, enfektif yan etki görüldüğünü belirtenlerin oranı, CD19 düzeyi isteyenlere göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0.01$).
- ✓ Rituksimab öncesi aşı kartı ile aşı sorgulaması yapanlarda, yapmayanlara göre hastalara RTX verilmesi sonrası izlemlerinde influenza görülme oranı daha düşüktü ($p=0.003$).
- ✓ Rituksimab tedavisini, relaps olmamasına rağmen seçilmiş vakalarda remisyon süresini uzatmak için kullanan hekimlerin hastalarında, RTX tedavisini sadece relaps durumunda kullananlara göre enfeksiyon durumlarından sepsis ve influenzanın arttığı, yan etkiler içerisinde dispnenin arttığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.04$, $p=0.03$).
- ✓ Hekimlerden, RTX tedavisi sonrası hastalarına trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisi başlayanlar ile başlamayan hekimler karşılaştırıldı. Hastaların izleminde PCP enfeksiyonu açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0.37$).
- ✓ Sonuç olarak, çocuk nefroloji günlük pratiğinde giderek artan bir kullanım alanına sahip olan RTX gerek kullanım öncesi yapılan tetkik ve araştırmalar, gerekse infüzyon ve pozoloji önerileri bakımından özellik arz eden bir moleküldür. Endikasyonları genişlemeye devam ettiği halde, uzun dönem uygulama sıklığı ve süresi konusunda fikir birliği yoktur. Çalışmamızda en sık SSNS'da ve 375 mg/m^2 olacak şekilde birer hafta aralarla dört doz şeklinde yerleşik bir kullanımı olduğu gösterilmiştir. Yan etkileri azaltmak için tedavi öncesi hazırlıklar ile öncesi ve sonrasındaki aşılama önerileri pediatrik nefrologlarca dikkatle değerlendirilmektedir. Aksine öneriler olmasına

rağmen, çalışma sonuçlarımız CD19 düzeyi takibi ile B hücrelerinin yeniden belirmesi durumunda ve özellikle bazı endikasyonlarda rutin doz tekrarı yerine relaps durumunda kullanılmasının gerekliliğini desteklemiştir.



7. KAYNAKLAR

1. Chan EYH, Tullus K. Rituximab in children with steroid sensitive nephrotic syndrome: in quest of the optimal regimen. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(6):1397-1405. doi:10.1007/s00467-020-04609-0
2. Research C for DE and. Rituximab (marketed as Rituxan) Information. *FDA*. Published online February 24, 2022. Accessed May 18, 2023. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/rituximab-marketed-rituxan-information>
3. Salles G, Barrett M, Foà R, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther.* 2017;34(10):2232-2273. doi:10.1007/s12325-017-0612-x
4. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(2):193-202. doi:10.1007/s10157-016-1313-5
5. Wang W, Erbe AK, Hank JA, Morris ZS, Sondel PM. NK Cell-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2015;6:368. doi:10.3389/fimmu.2015.00368
6. Clustered CD20 induced apoptosis: src-family kinase, the proximal regulator of tyrosine phosphorylation, calcium influx, and caspase 3-dependent apoptosis - PubMed. Accessed September 18, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10753604/>
7. Anti-CD20 Therapeutic Antibody Rituximab Modifies the Functional Organization of Rafts/Microdomains of B Lymphoma Cells1 | Cancer Research | American Association for Cancer Research. Accessed September 18, 2022. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/63/2/534/510529/Anti-CD20-Therapeutic-Antibody-Rituximab-Modifies>
8. Sinha R, Agrawal N, Xue Y, et al. Use of rituximab in paediatric nephrology. *Arch Dis Child.* 2021;106(11):1058-1065. doi:10.1136/archdischild-2020-321211
9. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(3):154-169. doi:10.1038/nrneph.2012.289
10. Kamei K, Ito S, Nozu K, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(7):1321-1328. doi:10.1007/s00467-009-1191-0
11. Regazzi MB, Iacona I, Avanzini MA, et al. Pharmacokinetic behavior of rituximab: a study of different schedules of administration for heterogeneous clinical settings. *Ther Drug Monit.* 2005;27(6):785-792. doi:10.1097/01.ftd.0000184162.60197.c1

12. Pharmacodynamics of rituximab on B lymphocytes in paediatric patients with autoimmune diseases - Pan - 2019 - British Journal of Clinical Pharmacology - Wiley Online Library. Accessed September 18, 2022. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bcp.13970>
13. Chan EYH, Webb H, Yu E, et al. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int.* 2020;97(2):393-401. doi:10.1016/j.kint.2019.09.033
14. Fujinaga S, Nishino T, Umeda C, Tomii Y, Watanabe Y, Sakuraya K. Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(2):353-357. doi:10.1007/s00467-018-4145-6
15. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol.* 2010;47(2):115-123. doi:10.1053/j.seminhematol.2010.01.011
16. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene.* 2003;22(47):7359-7368. doi:10.1038/sj.onc.1206939
17. Mélet J, Mulleman D, Goupille P, Ribourtout B, Watier H, Thibault G. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: association with clinical response. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2783-2790. doi:10.1002/art.38107
18. Colucci M, Carsetti R, Serafinelli J, et al. Prolonged Impairment of Immunological Memory After Anti-CD20 Treatment in Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Frontiers in Immunology.* 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.01653
19. Bhatia D, Sinha A, Hari P, et al. Rituximab modulates T- and B-lymphocyte subsets and urinary CD80 excretion in patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Res.* 2018;84(4):520-526. doi:10.1038/s41390-018-0088-7
20. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med.* 2011;3(85):85ra46. doi:10.1126/scitranslmed.3002231
21. Use of rituximab in paediatric nephrology | Archives of Disease in Childhood. Accessed September 18, 2022. <https://adc.bmj.com/content/106/11/1058>
22. Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(7):794-797. doi:10.1007/s00467-004-1434-z
23. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med.* 2006;354(18):1961-1963. doi:10.1056/NEJMc055495

24. Wei C, Trachtman H, Li J, et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(12):2051-2059. doi:10.1681/ASN.2012030302
25. Chan CY, Liu ID, Resontoc LP, et al. T Lymphocyte Activation Markers as Predictors of Responsiveness to Rituximab among Patients with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(8):1360-1368. doi:10.2215/CJN.11941115
26. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(8):1529-1561. doi:10.1007/s00467-020-04519-1
27. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD. Rituximab Use in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr*. 2019;7:178. doi:10.3389/fped.2019.00178
28. Takura T, Takei T, Nitta K. Cost-Effectiveness of Administering Rituximab for Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome and Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome: A Preliminary Study in Japan. *Sci Rep*. 2017;7(1):46036. doi:10.1038/srep46036
29. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):1117-1124. doi:10.1681/ASN.2011080775
30. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz BS, et al. Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(10):3055-3065. doi:10.1681/ASN.2016101121
31. Pradhan M, Furth S. Rituximab in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children: A (False) Glimmer of Hope? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;23(6):975. doi:10.1681/ASN.2012040413
32. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):634-643. doi:10.1093/rheumatology/ker150
33. Morishita K, Brown K, Cabral D. Pediatric vasculitis: advances in treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(5):493-499. doi:10.1097/BOR.0000000000000203
34. Mahmoud I, Jellouli M, Boukhris I, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*. 2017;187:213-219.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2017.05.002
35. Yuan Z, Xie Q, Wu X, Tan B, Zhang X. Rituximab treatment for lupus nephritis: A systematic review. *Clin Invest Med*. 2020;43(2):E47-54. doi:10.25011/cim.v43i2.33864
36. Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. 2008;93(5):401-406. doi:10.1136/adc.2007.126276

37. Basu B, Roy B, Babu BG. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(6):1013-1021. doi:10.1007/s00467-017-3583-x
38. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody-mediated renal transplant rejection. *Transplant Rev (Orlando).* 2017;31(2):87-95. doi:10.1016/j.trre.2017.01.002
39. Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvatierra O, Sarwal MM. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(12):2607-2617. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02411.x
40. Maenosono R, Unagami K, Kakuta Y, et al. Association between response to rituximab and antibody-mediated rejection in ABO-incompatible living kidney transplantation. *Int J Urol.* 2019;26(12):1114-1120. doi:10.1111/iju.14108
41. Zhu C ying, Zhao S sha, Wang X kai, et al. Outcome of Rituximab-Based Treatment for Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Experience. *Ann Transplant.* 2019;24:175-184. doi:10.12659/AOT.914101
42. Sinha R, Banerjee S, Mukherjee A, Akhtar S, Pradhan S. Impact of rituximab on anthropometric indices among childhood steroid-dependent nephrotic syndromes. *Arch Dis Child.* 2021;106(3):283-285. doi:10.1136/archdischild-2019-318019
43. Cheng DR, Barton R, Greenway A, Crawford NW. Rituximab and protection from vaccine preventable diseases: applying the evidence to pediatric patients. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(12):1567-1574. doi:10.1080/14760584.2016.1193438
44. Trivin C, Tran A, Moulin B, et al. Infectious complications of a rituximab-based immunosuppressive regimen in patients with glomerular disease. *Clin Kidney J.* 2017;10(4):461-469. doi:10.1093/ckj/sfw101
45. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Ito S, Nozu K, Iijima K. Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(1):17-24. doi:10.1007/s00467-018-4166-1
46. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int.* 2011;31(11):1493-1499. doi:10.1007/s00296-010-1526-y
47. Bitzan M, Anselmo M, Carpineta L. Rituximab (B-cell depleting antibody) associated lung injury (RALI): a pediatric case and systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(9):922-934. doi:10.1002/ppul.20864
48. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, et al. Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a

- randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1340-1348. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217101
49. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial | American Society of Nephrology. Accessed January 3, 2023. <https://jasn.asnjournals.org/content/26/9/2259>
 50. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(8):1529-1561. doi:10.1007/s00467-020-04519-1
 51. Aggarwal A, Srivastava P. Childhood onset systemic lupus erythematosus: how is it different from adult SLE? *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2015;18(2):182-191. doi:10.1111/1756-185X.12419
 52. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vilchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102780. doi:10.1016/j.autrev.2021.102780
 53. Chandrashekhar P, Kaul A, Bhaduarua D, et al. Risk of tuberculosis among renal transplant recipients receiving rituximab therapy. *Transpl Infect Dis.* 2022;24(6):e13963. doi:10.1111/tid.13963
 54. Podestà MA, Mescia F, Ricchiuto A, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia in ANCA-associated vasculitis after a rituximab-based induction: a multicentre study. *Rheumatology.* Published online December 23, 2022:keac716. doi:10.1093/rheumatology/keac716
 55. Jellouli M, Charfi R, Maalej B, Mahfoud A, Trabelsi S, Gargah T. Rituximab in The Management of Pediatric Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics.* 2018;197:191-197.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2018.01.008

8. ÖZET

Rituksimab, CD20 pozitif B hücreli lenfositleri hedef alan monoklonal bir antikor olup, çocuk nefrolojide SSNS, SRNS, ANCA ilişkili vaskülit, SLE, AABR, PTLN gibi endikasyonlarda giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Optimum rituksimab pozolojisi, uzun dönem kullanım önerileri ve uzun süreli etkinliği tartışmalıdır. RTX tedavisi uygulanan hastalar, ciddi yan etki ve komplikasyon riskine sahiptir.

Türkiye’de çalışan çocuk nefroloji hekimlerine (47 hekim) RTX kullanımı konusundaki yaklaşımlarını değerlendirmek amacıyla çevrimiçi bir anket yönlendirilerek çok merkezli, retrospektif bir kohort çalışması planlandı.

Çalışmaya katılan 47 çocuk nefroloji hekimi genellikle (%74.5) 10 yıl üzeri tecrübeye sahipti. RTX tedavisini en sık SSNS, SRNS, AABR, SLE, ANCA ilişkili vaskülit endikasyonlarında kullandıkları rapor edildi. RTX’in en sık (%74.5) olmak üzere kurtarma tedavisi olarak tercih edildiği anlaşıldı. RTX tedavisi vermeden önce rutin tetkiklere ek olarak hekimlerin %78.7’sinin CD19 takibi yaptığı saptandı. Bağışıklama sorgulaması ve tüberküloz değerlendirmesi de sıklıkla yapılmaktaydı. RTX tedavisi sırasında allerjik yan etki ile karşılaştığını belirtenler %76.6 olmakla beraber, ciddi yan etkilerden anafilaksi ile karşılaştığını belirtenler nadir değildi (%25.5). Hekimlerin yaklaşık dörtte biri anafilaksi ile karşılaşmıştı ancak, kaç infüzyon içinde geliştiğini bilmiyoruz. Hekimler RTX verdikleri hastalarda genel olarak remisyon sürelerinin uzadığını belirtti (%83). Relaps olmaksızın remisyon süresini uzatmak için RTX kullanan hekimlerin hastalarında bazı yan etkilerin (sepsis, influenza, dispne) daha sık görüldüğü rapor

edildi (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.04$, $p=0.03$).

Rituksimab, çocuk nefrolojide giderek artan bir kullanım alanına sahiptir.

Yan etkileri azaltmak için özel infüzyon hızı önerileri ve tedavi öncesi hazırlıklar ile öncesi ve sonrası aşılama önerileri pediatrik nefrologlarca dikkatle değerlendirilmektedir. Aksine öneriler olmasına rağmen, çalışma sonuçlarımız CD19 takibi ve özellikle bazı endikasyonlarda rutin doz tekrarı yerine relaps durumunda kullanılmasının gerekliliğini desteklemiştir.

Anahtar kelimeler: Rituksimab, çocuk nefroloji, nefrotik sendrom.

9. ABSTRACT

Rituximab is a monoclonal antibody targeting CD20 positive B-cell lymphocytes and is increasingly used in pediatric nephrology in indications such as SSNS, SRNS, ANCA-associated vasculitis, SLE, AABR, PTLN. Data on the optimal rituximab posology, long-term use recommendations, and long-term efficacy are controversial. Patients treated with RTX are at risk of serious side effects and complications.

A multicenter, retrospective cohort study was planned by circulating an online questionnaire to pediatric nephrologists (47 physicians) working in Turkey to evaluate their approach to RTX use.

The 47 pediatric nephrologists participating in the study generally (74.5%) had more than 10 years of experience. It was reported that they used RTX treatment most frequently in the indications of SSNS, SRNS, AABR, SLE, and ANCA-associated vasculitis. It was reported that RTX was preferred most commonly (74.5%) as rescue treatment. It was determined that 78.7% of the physicians evaluated CD19 level in addition to routine tests before giving RTX treatment. Immunization history and tuberculosis evaluation were also frequently performed. While 76.6% of physicians stated that they encountered allergic side effects during RTX treatment, 25.5% encountered anaphylaxis, one of the serious side effects. Most physicians (83%) reported that the duration of remission was prolonged in patients given RTX. It was reported that some side effects (sepsis,

influenza, dyspnea) were more common in the patients treated by the physicians who used RTX to prolong the period of remission without relapse compared to those using RTX with regular intervals ($p=0,01$, $p=0,04$, $p=0,03$, respectively).

Rituximab has been increasingly used in pediatric nephrology. Special infusion rate recommendations and pre-treatment preparations and pre- and post-vaccination recommendations are carefully evaluated by pediatric nephrologists to reduce side effects. Although there are suggestions to the contrary, our study results supported the necessity of CD19 follow-up during RTX treatment and its use in relapse rather than routine dose repetition, especially in some indications.

Key words: Rituximab, pediatric nephrology, nephrotic syndrome.

10. EKLER

10.1. Anket

1. Çocuk nefroloji bilim dalında ne kadar süredir çalışıyorsunuz ?

- ☐ 1-3. Yıl
- ☐ 3-5. Yıl
- ☐ 5-10 yıl
- ☐ 10 yıl üzeri

2. Kaç hastanızda RTX tedavisi uyguladınız?

- ☐ 1-10
- ☐ 10-20
- ☐ 20-50
- ☐ 50 üzeri
- ☐ Diğer :...

3. Hangi hastalık gruplarında RTX tedavisi uyguluyorsunuz?

- ☐ Steroide duyarlı nefrotik sendrom (NS)
- ☐ Steroide dirençli NS
- ☐ Böbrek nakilli hastada antikor aracılı rejeksiyon
- ☐ Sistemik lupus eritematozus (SLE)
- ☐ ANCA-ilişkili vaskülitler
- ☐ İgG4 ilişkili hastalık
- ☐ Hepsi
- ☐ RTX tedavisi hiç uygulamadım.
- ☐ Diğer : ...

4. En sık RTX kullandığınız hastalığı seçiniz. Seçeneklerde yoksa diğer kısmına belirtiniz.

- ☐ Steroide duyarlı NS
- ☐ Steroide dirençli NS
- ☐ Böbrek nakilli hastada antikor aracılı rejeksiyon
- ☐ SLE
- ☐ ANCA-ilişkili vaskülitler
- ☐ İgG4 ilişkili hastalık
- ☐ RTX tedavisi hiç uygulamadım.
- ☐ Diğer : ...

5. RTX tedavisini hangi hastalıkta/hastalıklarda steroid sonrası ilk tedavi ajanı olarak kullanıyorsunuz?

- ☐ Steroide duyarlı NS
- ☐ Steroide dirençli NS
- ☐ Böbrek nakilli hastada antikor aracılı rejeksiyon

- ☐ SLE
- ☐ ANCA-ilişkili vaskülitler
- ☐ İgG4 ilişkili hastalık
- ☐ Rtx tedavisi kullanmadım.
- ☐ Diğer :...

6. RTX tedavisini hangi hastalıkta/hastalıklarda kurtarma tedavisi (refrakter hastalık tedavisi) olarak kullanıyorsunuz?

- ☐ Steroide duyarlı NS
- ☐ Steroide dirençli NS
- ☐ Böbrek nakilli hastada antikor aracılı rejeksiyon
- ☐ SLE
- ☐ ANCA-ilişkili vaskülitler
- ☐ İgG4 ilişkili hastalık
- ☐ Rtx tedavisi kullanmadım.
- ☐ RTX tedavisi kullandığım diğer hastalıklar: ...

7. Steroide duyarlı NS’de RTX başlama endikasyonunuzu/endikasyonlarınızı işaretleyiniz.

- ☐ Steroide bağımlı sık relaps
- ☐ Steroid yan etkilerinin gelişmesi
- ☐ Ergen hasta olması
- ☐ Hastada kozmetik kaygılar
- ☐ Sık relaps tanımına uymasa da uzun hastalık seyri boyunca çok sayıda relaps olması (Örn: 10 yıllık hastalık seyrinde 10-15 relaps)
- ☐ Steroide bağımlı tanımına uymasa da steroid kesimini takiben erken relaps olması
- ☐ Diğer: ...

8. SLE’li hastalarda RTX kullanıyorsanız hangi sistem tutulumunda/tutulumlarında kullanıyorsunuz?

- ☐ Nefrit
- ☐ Nöropsikiyatrik tutulum
- ☐ İmmün sitopeni
- ☐ Hepsi
- ☐ Diğer: ...

9. SLE’li hastalarda RTX tedavisini refrakter tedavide tercih ediyorsanız, öncesinde başvurduğunuz medikal tedavi aşağıdakilerden hangisi/hangileridir ?

- ☐ Yüksek doz metilprednizolon
- ☐ Prednizolon
- ☐ Siklofosfamid
- ☐ MMF
- ☐ Siklosporin A

- ☐ Tacrolimus
- ☐ Diğer : ...

10. Steroide duyarlı NS ile takip ettiğiniz hastalarınızın yaklaşık olarak yüzde kaçında RTX kullandınız?

- ☐ %10
- ☐ %20
- ☐ Diğer : ...

11. Steroide dirençli NS ile takip ettiğiniz hastalarınızın yaklaşık olarak yüzde kaçında RTX kullandınız?

- ☐ %10
- ☐ %20
- ☐ %30
- ☐ %50
- ☐ Diğer : ...

12. Steroide duyarlı NS hastalarında RTX'ten önce hangi ajanları kullanıyorsunuz?

- ☐ Siklosporin A
- ☐ Takrolimus
- ☐ Siklofosfamid
- ☐ MMF
- ☐ Azatioprin
- ☐ Levamizol
- ☐ Diğer:...

13. Steroide dirençli NS hastalarında RTX'ten önce hangi ajanları kullanıyorsunuz?

- ☐ Siklosporin A
- ☐ Takrolimus
- ☐ Siklofosfamid
- ☐ MMF
- ☐ Azatioprin
- ☐ Levamizol
- ☐ Diğer:...

14. NS ile takipli hastalarda RTX kullanıyorsanız aşağıdaki seçeneklerden sizin yaklaşımınıza uygun olanı işaretleyiniz.
a-Dozlar arası süre

- ☐ Tek doz olarak uyguluyorum.
- ☐ 1 hafta
- ☐ 2 hafta
- ☐ 1 ay
- ☐ 3 ay
- ☐ Diğer : ...

b-Doz sayısı

- ☐ 1 kez
- ☐ 2 kez
- ☐ 3 kez
- ☐ 4 kez
- ☐ Diğer : ...

c- Pozoloji

- ☐ 375 mg /m²
- ☐ 750 mg / m²
- ☐ İlk doz 187.5 mg /m² sonraki dozlar 375 mg/m²
- ☐ Diğer : ...

15. Renal nakil ile takipli hastalarınızda antikor aracılı rejeksiyon gelişmesi halinde RTX kullanımı ile ilgili size uygun olan seçeneği/seçenekleri işaretleyiniz.

- ☐ IVIG den sonra yanıt alınmazsa uyguluyorum.
- ☐ IVIG ile eş zamanlı uyguluyorum.
- ☐ IVIG kullanmadan sadece RTX kullanıyorum.

- Uyguladığınız RTX pozolojisi:

- ☐ 375 mg/m²/hafta, 4 hafta süre haftada 1 kez uyguluyorum.
- ☐ 750 mg/m² 2 hafta aralarala, toplam 2 doz uyguluyorum
- ☐ 750 mg/m² ayda bir, iki doz uyguluyorum
- ☐ 375 mg/m², ayda bir 4 doz uyguluyorum
- ☐ Diğer : ...

16. NS ile takipli hastalarınızda RTX tedavisini hastalık seyri boyunca tekrarlayan kürler şeklinde kullanıyor musunuz?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır

17. Bir önceki soruya yanıtınız evet ise aşağıdaki seçeneklerden sizce uygun olanı işaretleyiniz.

- ☐ Hasta ilk RTX kürüne yanıt vermezse
- ☐ Hasta ilk RTX kürüne kısmi yanıt verirse
- ☐ Hasta ilk RTX kürüne tam yanıt verirse
- ☐ İlgili hastalık relaps gösterirse
- ☐ İlgili hastalık progresyon gösterirse
- ☐ 6 ay sonra tedavi yanıtına bakmaksızın.
- ☐ 1 yıl sonra tedavi yanıtına bakmaksızın.
- ☐ Diğer : ...

18. NS'de RTX tedavisini hastalık seyri boyunca tekrarlayan kürler şeklinde kullanıyorsanız, ilk kullandığınız doz ve intervalde mi veriyorsunuz?

- ☐ Evet

☐ Hayır

19. Bir önceki soruya yanıtınız hayır ise ; tekrarlayan dozlarda size uygun olan pozolojiyi işaretleyiniz.

a- Dozlar arası süre

- ☐ 1 hafta
- ☐ 2 hafta
- ☐ 1 ay
- ☐ 3 ay
- ☐ 6 ay
- ☐ 1 yıl
- ☐ Diğer : ...

b- Doz sayısı

- ☐ 1 kez
- ☐ 2 kez
- ☐ 3 kez
- ☐ 4 kez
- ☐ 5 kez
- ☐ Diğer : ...

c- Pozoloji

- ☐ 375 mg /m²
- ☐ 750 mg / m²
- ☐ İlk doz 187.5 mg /m² sonraki dozlar 375 mg/m²
- ☐ Diğer : ...

20. NS'de maksimum uyguladığınız RTX dozu nedir?

- ☐ 500 mg
- ☐ 750 mg
- ☐ 1000 mg
- ☐ Diğer : ...

21. RTX tedavisi başlamadan önce rutin olarak yaptığınız işlemleri işaretleyiniz.

- ☐ Tam kan sayımı
- ☐ Akut faz belirteçleri
- ☐ Böbrek fonksiyon testleri
- ☐ Karaciğer fonksiyon testleri
- ☐ Tam idrar tetkiki
- ☐ Hepatit belirteçleri
- ☐ Hepatit dışı viral seroloji
- ☐ Serum total immünglobulin düzeyleri
- ☐ CD19 düzeyi
- ☐ Tüberküloz değerlendirmesi
- ☐ RTX tedavisi öncesi antihipertansif kullanımı öyküsü
- ☐ RTX tedavisi öncesi rutin olarak ek tetkik yapmıyorum.
- ☐ Diğer : ...

22. Hepatit belirteçlerinden istediğiniz tetkik/tetkikleri işaretleyiniz.

- ☐ HbsAg
- ☐ Anti-HBs
- ☐ Anti-HBc-İgM
- ☐ Anti-HBc-İgG
- ☐ Anti-HBe
- ☐ Anti-HCV
- ☐ Diğer : ...

23. Tüberküloz değerlendirmesinde rutin yaklaşımınıza uygun olan seçenekleri işaretleyiniz.

- ☐ Tüberküloz temas öyküsü sorgulanması
- ☐ BCG skarı kontrolü
- ☐ Aşı kartı kontrolü
- ☐ PPD testi
- ☐ Quantiferon testi
- ☐ İki yönlü akciğer grafisi
- ☐ Diğer : ...

24. RTX tedavisi öncesi bağışıklama ile ilgili aşağıdaki seçeneklerden sizin yaklaşımınıza uygun olanları işaretleyiniz.

- ☐ Aşı sorgulaması yapmıyorum.
- ☐ Aşı kartı üzerinden T.C. Sağlık Bakanlığı (SB) aşılamlarını kontrol ediyorum.
- ☐ E-Nabız üzerinden SB aşılamlarını kontrol ediyorum.
- ☐ SB aşı takviminde olmayan aşıları dikkate almıyorum.
- ☐ SB aşı takviminde olmayan Meningokok, Rotavirus, HPV, İnfluenza, Covid-19 aşısı vb aşıları da sorguluyorum.

25. Hastanıza RTX tedavisi öncesi inaktif aşı yapıldıysa aşılama ne kadar süre sonra RTX tedavisine başlıyorsunuz?

- ☐ Ertesi gün
- ☐ 1 hafta sonra
- ☐ 2 hafta sonra
- ☐ 1 ay sonra
- ☐ Diğer : ...

26. Hastanıza RTX tedavisi öncesi canlı aşı yapıldıysa aşılama ne kadar süre sonra RTX tedavisine başlıyorsunuz?

- ☐ Ertesi gün
- ☐ 1 hafta sonra

- ☐ 2 hafta sonra
- ☐ 1 ay sonra
- ☐ 6 ay sonra
- ☐ Diğer : ...

27. RTX tedavisinden ne kadar sonra inaktif aşıya izin veriyorsunuz?

- ☐ Ertesi gün
- ☐ 1 hafta sonra
- ☐ 2 hafta sonra
- ☐ 1 ay sonra
- ☐ Diğer : ...

28. RTX tedavisinden ne kadar sonra canlı aşıya izin veriyorsunuz?

- ☐ Ertesi gün
- ☐ 1 hafta sonra
- ☐ 2 hafta sonra
- ☐ 1 ay sonra
- ☐ 6 ay sonra
- ☐ Diğer : ...

29. Total IgG değeri yaşa göre düşük olması halinde tedaviye başlamadan önce IVIG veriyor musunuz?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır
- ☐ Açıklama : ...

30. RTX tedavisi başlamadan önce CD19 düzeyi bakıyorsanız cut off değerinizi kaçtır ?

- ☐ %1 üzeri
- ☐ %5 üzeri
- ☐ %10 üzeri

31. RTX tedavisi başlamadan önce CD19 düzeyi bakmıyorsanız nedeni nedir?

- ☐ Merkezimizde CD 19 düzeyi bakılamıyor.
- ☐ Yeni kür öncesinde CD19 düzeyi ölçmenin gereksiz olduğunu düşünüyorum.
- ☐ Diğer ...

32. RTX tedavisi verdiğiniz hastalarınızda hastalık remisyon süresi uzadı mı?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır
- ☐ Diğer : ...

33. RTX tedavisini relaps olmamasına rağmen remisyon süresini uzatmak için kullanıyor musunuz?

- ☐ Evet her vakada kullanıyorum.
- ☐ Evet, sadece seçilmiş vakalarda kullanıyorum.
- ☐ Hayır, sadece relaps durumunda kullanıyorum.

34. RTX dirençli olan hastalarınızda aşağıdaki tedavi yöntemlerinden kullandıklarınızı işaretleyiniz.

- ☐ Hemodiyaliz
- ☐ Renal nakil
- ☐ Ofatumumab
- ☐ Plazmaferez
- ☐ Ecmo
- ☐ Diğer : ...

35. RTX tedavisi sırasında infüzyon hızı önerilerine dikkat ediyor musunuz?

- ☐ Evet , optimum infüzyon hızında reaksiyon gelişmediyse infüzyon hızını arttırıyorum.
- ☐ Hayır, tüm infüzyonları sabit hızda veriyorum.

36. RTX tedavisi sırasında ya da sonrasında gördüğünüz yan etkileri işaretleyiniz

- ☐ İnfüzyon sırasında alerjik reaksiyon
- ☐ Solunum sıkıntısı
- ☐ Hipotansiyon
- ☐ Ateş
- ☐ Döküntü
- ☐ Baş ağrısı
- ☐ Karın ağrısı
- ☐ Hafif enfeksiyon
- ☐ Ciddi enfeksiyon
- ☐ Sitopeni- geç nötropeni
- ☐ Lökoensefalopati
- ☐ Böbrek fonksiyon testinde bozulma
- ☐ Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma
- ☐ Hipogamaglobulinemi
- ☐ Kalp yetmezliği
- ☐ Anafilaksi
- ☐ Ölüm
- ☐ Diğer : ...

37. RTX tedavisi verdiğiniz hastalarda anafilaksi gelişti ise kaçınıcı infüzyon sırasında gelişti?

- ☐ Birinci
- ☐ İkinci

- ☐ Üçüncü
- ☐ Diğer :...

38. Hastalarınızda RTX tedavisi sonrası enfeksiyon gelişti ise hangi enfeksiyonları izlediniz?

- ☐ İzlemde enfeksiyon bulgusuna rastlamadım.
- ☐ Üst solunum yolu enfeksiyonu
- ☐ Alt solunum yolu enfeksiyonu
- ☐ İdrar yolu enfeksiyonu
- ☐ Cilt enfeksiyonu
- ☐ Ciddi mukokutanöz enfeksiyon
- ☐ TEN, Steven-Johnson Sendromu
- ☐ Herpes enfeksiyonu
- ☐ Pnömonokok enfeksiyonu
- ☐ Meningokok enfeksiyonu
- ☐ Tüberküloz
- ☐ Sepsis
- ☐ İnfluenza enfeksiyonu
- ☐ EBV enfeksiyonu
- ☐ CMV enfeksiyonu
- ☐ Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP)
- ☐ Fırsatçı mantar enfeksiyonu
- ☐ Akut gastroenterit
- ☐ Hepatit B
- ☐ Hepatit B reaktivasyonu
- ☐ Fulminan hepatit/karaciğer yetmezliği
- ☐ Diğer : ...

39. RTX tedavisi sonrası PCP'den korunmak için trimetoprim sulfametoksazol profilaksisi uyguluyor musunuz?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır

40. Tekrarlayan RTX tedavisi verdiğiniz hastalarınızda azalan etkinlik ve infüzyon reaksiyonlarında artış gördünüz mü?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır
- ☒ Açıklama :...

10.2. Gazi Üniversitesi Rektörlük Etik Kurulu Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 04.03.2022-E.304053



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Etik Komisyonu

Sayı : E-77082166-604.01.02-304053
Konu : Değerlendirme ve Onay

04.03.2022

Sayın Prof. Dr. Sevcan A. BAKKALOĞLU EZGÜ
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Başkanlığı - Bilim Dalı Başkanı

Tez danışmanı olduğumuz, araştırmacı grubu Sevcan Azime BAKKALOĞLU EZGÜ ve Arş.Gör.Dr. Ahmet ÜNAL'dan oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Arş.Gör.Ahmet ÜNAL'ın, uzmanlık tez çalışması olan "*Çocuk Nefroloji Pratiğinde Rituksimab Kullanımı ve Pediatrik Nefrologların Yaklaşımlarını Ölçmeye Yönelik Anket Çalışması*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun 22.02.2022 tarih ve 04 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Araştırma Kod No: 2022 - 280

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Ek:1 Liste

Belge Doğrulama Kodu :BSN03VSM1Z

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi: gaziuniversitesi@k01.kep.tr

Bilgi için :Ersenül BOŞNAK
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:03122022666



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrak Tarih ve Sayısı: 04.03.2022-E.304053

GAZİ ÜNİVERSİTESİ ETİK KOMİSYONU KATILIM LİSTESİ	
TOPLANTI TARİHİ : 22/02/2022	TOPLANTI SAYISI : 04
ADI – SOYADI	İMZA
Prof. Dr. İsmail KARAKAYA BAŞKAN	
Prof.Dr.Kemal ÖZTEMEL BAŞKAN YRD.	
Prof.Dr.C.Haluk BODUR	
Prof.Dr.Seçil ÖZKAN	
Prof.Dr.Cevriye TEMEL GENCER	
Prof.Dr.İsmet YÜKSEL	
Prof.Dr.Aymelek GÖNENÇ	
Prof.Dr.Gülay BAYRAMOĞLU	
Prof.Dr.Makbule GEZMEN KARADAĞ	
Prof.Dr.Zehra GÖÇMEN BAYKARA	
Prof.Dr.İlyas OKUR	
Doç.Dr.Nihan KAFA	
Doç.Dr.Melek Gülşah ŞAHİN	

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ahmet

Soyadı: ÜNAL

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi:

2018-2023 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

2012-2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi

2008-2012 İskenderun Tosçelik Fen Lisesi

2000-2008 Cemal Gürsel İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce