

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Anti Tümör Nekroz Faktör Alfa Tedavilere Dirençli veya Yan Etki Gelişen Romatoid Artrit Olgularında Rituksimabin Etkinlik ve Güvenilirliği*

Ediz DALKILIÇ¹, Nihan ALKIŞ², Güven ÖZKAYA³, Mahmut YAVUZ⁴,
Mustafa GÜLLÜLÜ⁴, Kamil DİLEK⁴, Alpaslan ERSOY⁴, Ayşe Nur BAYINDIR²,
Mustafa YURTKURAN⁴, Ayşe ÇEFLE⁵

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Bursa.

⁴ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

⁵ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli.

ÖZET

Bu çalışmada, anti tümör nekroz faktör alfa (antiTNF α) tedavilere yeterli yanıt alınamayan veya yan etki gelişen romatoid artrit (RA) olgularında rituksimab (RIT) kullanımının etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya 22 RA'lı olgu alınmıştır. RIT öncesi ve sonrası (3. ay) hastalık aktivitesi (DAS 28 skoru), akut faz reaktanları ile RIT öncesi kullanılan antiTNF α tedavi sayısı ve RIT tedavisine bağlı yan etkiler incelenmiştir. Yirmiiki olgunun 18'i romatoid faktör pozitif idi. Onyedide hastada antiTNF α tedavi yanıtı, 2 olguda malignite gelişimi ve 3 olguda antiTNF α tedaviye bağlı diğer yan etkiler nedeniyle RIT uygulandı. Ortalama 3. ayda yapılan kesitsel değerlendirmede DAS 28 skorlarında anlamlı düşme saptandı. Birinci kür RIT tedavisi sonrası başlangıça göre DAS 28 skorlarında 5,8 den 4,8'e (n=15, p=0,007), 2. kür RIT tedavisi sonrası başlangıça göre DAS 28 skorlarında 5,9 dan 4,3'e (n=9, p=0,008) gerileme gözlemlendi. RIT tedavisi süresince hiçbir olguda ciddi, tedaviyi sonlandırmayı gerektiren bir yan etki gözlemlenmedi. Sonuç olarak, RA'da RIT deneyimimiz, antiTNF α tedavilere dirençli veya yan etki geliştiren olgularda, RIT'in etkili ve güvenilir olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Rituksimab, Romatoid artrit, Anti tümör nekroz faktör alfa.

Rituximab Efficacy and Safety in Patients with Rheumatoid arthritis That are Refractory or Intolerable to Anti Tumor Necrosis Factor Alpha Agents

ABSTRACT

In this study, we evaluated the efficiency and safety of rituximab (RIT) treatment in patients with rheumatoid arthritis(RA) who were inadequate responders to anti tumor necrosis alpha (antiTNF α) agents or patients that can not tolerate antiTNF α agents because of adverse events. Twenty two patients with RA were enrolled to the study. Disease activity score(DAS 28) before and after (3. month) the RIT treatment, acute phase reactants, number of antiTNF α agents before RIT therapy and adverse events were analysed. Rheumatoid factor was positive in 18 of the 22 patients. Seventeen of the 22 patients were inadequate responders to antiTNF α agents, 2 patients developed malignancy and in 3 patients antiTNF α agents could not be used due to other adverse events. In cross sectional analysis of the 3. month, a significant decrease was seen in DAS28 from 5,9 to 4,8 (n=15, p<0,05) and after the second cure of RIT treatment DAS28 score was decreased from the starting score of 5,9 to 4,3 (n=9, p<0,05).No serious adverse event was noted after RIT treatment. In conclusion, our experience in patients with RA, RIT is an efficient and safe biologic agent for anti TNF α refractory patients or patients that can not receive antiTNF α agents for some reasons.

Key Words: Rituximab, Rheumatoid arthritis. Anti tumor necrosis factor alpha

Geliş Tarihi: 15.06.2011

Kabul Tarihi: 12.08.2011

* Bu çalışma, 10-13 Mart 2011 tarihleri arasında yapılan 7. Uludağ İç Hastalıkları Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Ediz DALKILIÇ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.
Tel: 0 224 2951560
e-posta: edizinci@hotmail.com

Romatoid artrit (RA), etyolojisi bilinmeyen, çok sayıda eklemi tutabilen, kronik seyirli, sistemik, eklem dışı bulgulara da yol açabilen inflamatuvar bir hastalıktır. RA tedavisinde 1980'li yıllardan önce steroidler ve steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar ilk basamak tedavi olarak kullanılırken, metotreksatın (MTX) erken dönem kullanımı sonrası alınan yanıtlar RA tedavisine yaklaşımı temelinden değiştirmiştir¹. Son 10 yılda anti tümör nekroz faktör alfa (antiTNF α) tedavilerin RA tedavisinde kullanılmaya başlanması-

la, MTX' ten sonra ikinci bir devrim yaşanmıştır. Biyolojik tedavi döneminin başlamasıyla birlikte, B lenfositleri hedefleyen tedavi çalışmaları da yoğunlaşmış ve uzun süredir non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan Rituksimab (RIT), RA'da ruhsatlı tedavi seçenekleri arasına girmiştir.

Bu çalışmada, antiTNF α tedavi kullanımına rağmen hastalık aktivitesinin baskılanamadığı veya yan etki nedeniyle tedaviye devam edilemeyen RA olgularında, yeni bir tedavi seçeneği olan RIT'in etkinlik ve güvenilirlik sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, 1987 ACR (Amerikan Romatoloji Derneği) sınıflama kriterleri uyarınca RA tanısı ile izlenen antiTNF α tedavi kullanmakta iken, yanıtızlık veya yan etki nedeniyle tedavisi kesilen 22 olgu dahil edildi. Bu olgulara, 6 ay ara ile en az 1 kür (15 gün ara ile 1000 mg) RIT infüzyonu uygulandı. RIT infüzyonu öncesi, 100 mg metil prednizolon ve feniraminmaleat ile standart premedikasyon uygulandı. Tüm olgularda, RIT tedavisi süresince temel etkili ilaç (Metotreksat, leflunomid) tedavisi sürdürüldü. Olguların demografik verileri, RF düzeyleri, RIT tedavisinin başlangıcı ile 3. ayı ve sonrasına ait hastalık aktivite ölçütleri (DAS-28 skorları), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP) düzeyleri ile RIT öncesi kullanılan antiTNF α ilaç kullanımı sayısı ve tedaviyi sonlandırma endikasyonları önceden belirlenmiş bir protokole kaydedildi. RIT infüzyonları sırasında ve tedavi süresince gelişen yan etkiler kaydedildi. Hastalık aktivite ölçütü olarak en sık kullanılan ve 28 eklem üzerinden değerlendirilen, vizüel analog ağrı skalası, hassas ve şiş eklem sayısı ile ESH değerlerinin yer aldığı DAS28 skorlama formülüyle hesaplandı. Bu ölçüt ile hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi tablo-1'de gösterilmiştir².

Tablo- I: DAS 28 ile hastalık aktivitesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi (2)

Mevcut DAS28	DAS28 deki düzelme			
Remisyon	<2,6	>1,2	0,6- 1,2	<0,6
Düşük hastalık aktivitesi	<3,2	İyi cevap	Orta cevap	Cevapsız
Orta hastalık aktivitesi	3,2- 5,1	Orta cevap	Orta cevap	Cevapsız
Yüksek hastalık aktivitesi	>5,1	Orta cevap	Cevapsız	Cevapsız

$$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{HES} + 0.28 \times \sqrt{ŞES} + 0.70 \times \ln(ESH) + 0.014 \times VAS$$

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 16.0 programı ile yapıldı. Analizde sürekli değişkenler ortalama (\pm standart sapma), normal dağılım göstermeyen veriler ortanca değer (minimum- maksimum) ve gerektiğinde kategorik değişkenler sıklık (n, %) olarak sunuldu. Tedavi sonrası hastalık aktivitesi ile

ilgili parametrelerin istatistiksel incelemesinde bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret sıra testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya 20 kadın, 2 erkek; ortalama yaşları 48 ± 14 yıl, tanı yaşı 32 ± 14 yıl, takip süresi 14 ± 8.5 yıl olan, 22 RA'lı olgu alındı. Olguların tamamı RIT öncesi antiTNF α kullanmaktaydı. Olguların 10'unda (% 45) bir, 8'inde (% 36) iki, 4'ünde (% 18) üç antiTNF α ilaç kullanımı mevcuttu.

Yirmiiki olgunun 17'sinde antiTNF α ilaçlara yanıtızlık, 2'sinde malignite gelişimi ve 3'ünde yan etki gelişimi nedeniyle RIT kullanıldı. Bir olguda akciğer adenokarsinomu, bir olguda over adenokarsinomu gelişimi nedeniyle kullanılan infliksimab kesilerek RIT başlandı, RIT 1. kür sonrası 3. ayda hastalık aktivitesinde yanıt alındı.

İlk RIT uygulaması, kliniğimizde Kasım-2008 tarihinde başlatıldı. Kür sonrası hastalık değerlendirmesi 3. ayda yapılmıştır. Olguların 7'si (%32) ilk kür RIT tedavisini almış olup kür sonrası değerlendirmeleri yapılmamış olduğundan istatistiksel analize dahil edilmemiştir. 1 kür tedavi alan ve kür sonrası 3. ayda değerlendirmesi yapılan 6 hasta (%27), 2 kür tedavi alan 6 hasta (%27) ve 3 kür tedavi alan 3 hasta (%13) mevcut idi.

RA da RIT tedavi etkinliği yaklaşık 2. aydan sonra daha belirgin olmaktadır. Bu nedenle henüz 1 kür RIT alan olguların başlangıç DAS28 skorlarının değerlendirmeye alınmadığı sonuçlar tablo-2, tablo-3 ve tablo-4'de gösterilmiştir. Tedavi başlangıcı DAS28 skorları ile 1 kür tedavi sonrası DAS 28 skorları ve 2 kür tedavi sonrası DAS28 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenmiştir ($p < 0,05$). Bir kür tedavi sonrası ve 2 kür tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldığında DAS28 skorlarında 0.4 birimlik bir düşme görülmüş olup, bu düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,072$). Üç kür RIT uygulanan olgu sayısının azlığı ($n = 3$) nedeniyle istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Tablo II. Tedavi başlangıcında DAS 28 skoru ile 1 kür tedavi sonrası DAS 28 skorlarının karşılaştırılması

	Tedaviye başlangıç DAS 28 skoru	1.Kür rituksimab tedavisi sonrası DAS 28 skoru	p
DAS 28 n= 15	5. 80 (5,10- 6,4)	4,80 (3,34- 6,50)	0,007**

**p < 0,05

RA Hastalarında Rituksimab Kullanımı

Tablo III: Tedavi başlangıcında DAS 28 skoru ile 2 kür tedavi sonrası DAS 28 skorlarının karşılaştırılması

	Tedaviye başlangıç DAS 28 skoru	2.Kür rituksimab tedavisi sonrası DAS 28 skoru	P
DAS 28 n= 9	5,90 (5,55- 6,70)	4,30 (2,86- 5,48)	0,008**

**p<0,05

Tablo IV: 1 kür tedavi sonrası DAS 28 skoru ile 2 kür tedavi sonrası DAS 28 skorlarının karşılaştırılması

	1.Kür rituksimab tedavisi sonrası DAS 28 (Ortalama)	2.Kür rituksimab tedavisi sonrası DAS 28 (Ortalama)	P
DAS 28 n= 7	5,00± 0,82	4,6± 0,60	0,072

(p> 0,05)

RIT uygulanan 22 olgunun 19'unda (% 86) yan etki gözlenmemiştir. İnfüzyon sırasında 1 olguda hipertansiyon, 2 olguda minör infüzyon reaksiyonu (intravenöz antihistaminik ve metilprednisolonla gerileyen) gözlenmiştir. Hiçbir olguda tedavi sonlandırmayı gerektirir ciddi yan etki gelişmemiştir.

Tartışma

Biyolojik tedavilerin, özellikle antiTNF α ilaçların 2000'li yıllarda RA tedavisinde kullanımıyla birlikte romatolojide yeni bir çağ açılmıştır. MTX gibi geleneksel temel etkili ilaçlara yanıtız RA olgularının önemli bir bölümünde antiTNF α ilaçlarla olumlu yanıtlar gözlenmiştir. Bununla birlikte, önemli sayıda olguda (% 25-40) antiTNF α tedavilere direnç veya yan etki nedeniyle tedavi başarısızlığı görülebilmektedir³⁻⁶. AntiTNF α tedavilerin kullanıldığı büyük kohortlara ait uzun süreli takip verilerinde, 5 yıl sonunda olguların yalnızca % 44'ünde başlangıçtaki tedavinin sürdürüldüğü, % 25 oranında tedaviye devam edilemediği gösterilmiştir⁷. Bu küçümsenemeyecek oranlar, yeni tedavi seçeneklerine gereksinimi ortaya koymuştur.

Biz çalışmamızda, RA'da nisbeten yeni bir tedavi seçeneği olan RIT kullanımına ilişkin, küçük bir olgu grubuna ait kısa dönem etkinlik ve güvenilirlik verilerini ortaya koymayı amaçladık.

RIT, uzun yıllardır non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan, CD20 pozitif B hücrelerini hedef alarak, B hücre depleksiyonu yapan bir monoklonal antikordur (8,9). Son yıllarda, B lenfositlerin RA patogenezindeki öneminin anlaşılmasıyla birlikte RIT, çok sayıda ülkede RA tedavisinde ruhsatlı tedaviler arasında yerini almıştır^{10, 11}.

RIT, ülkemizde antiTNF α tedavilere dirençli olgularda kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır. Biz de kendi vakalarımızda başlangıçta ilk antiTNF α tedaviye dirençli hastalarda başka bir antiTNF α geçişi daha sık

uygularken son zamanlarda özellikle RF(+) olgularda rituksimaba geçmeyi tercih etmekteyiz. Bu nedenle RIT öncesi kullanılan antiTNF α sayısının zaman içinde daha da azalacağını öngörebiliriz. Ancak antiTNF α tedaviye iyi yanıt alınan, ilacı tolere edemeyen olgularda ikinci bir antiTNF α tedavi seçimi de yapılabilir¹².

RA'da RIT kullanımını ön plana çıkaran bir başka neden de, tüberküloz gibi fırsatçı infeksiyonlar veya malign hastalıklar nedeniyle antiTNF α tedavilerin kullanılmadığı durumlardır. Serimizde, infliksimab tedavisi altında remisyonda seyreden bir olguda, akciğer adenokarsinomu gelişmesi nedeniyle antiTNF α tedavi kesildi. Bu olguda, RIT kullanımının 3. ayında remisyon sağlandı. Over adenokarsinomu saptanan ikinci olguda da benzer şekilde infliksimab kesilerek RIT başlanmasıyla olumlu yanıt alınmıştır. Infliksimab kullanımıyla solid tümör gelişimi arasında bugüne kadar net bir ilişki gösterilememiş olmakla beraber, bizim 22 olguda 2 malign olay görülmesi bu konuda yine de dikkatli olmamız gerekliliğini düşündürmektedir¹³.

AntiTNF α ilaçların ilginç ve nadir bir yan etkisi olan dirençli psoriasis gelişimi nedeniyle 1 olguda siklosporin-A beraberinde RIT kullanılmış ve olumlu yanıt alınmıştır. Psöriatik döküntülerde de kısmen gerileme olmuştur.

Lenfomalı olgularda uzun yıllara dayanan RIT tecrübesi, ilacın güvenilirlik profilinin oldukça iyi olduğunu göstermektedir. Olgu serimizde, hafif infüzyon reaksiyonları dışında herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, RA tedavisinde RIT, antiTNF α tedavilere dirençli veya tüberküloz, malignite gibi nedenlerle bu ilaçların kullanılmadığı olgularda etkili, güvenilir ve uygulaması kolay bir tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Boh LE, Schuna AA, Pitterle ME, Adams EM, Sundstrom WR. Low-dose weekly oral methotrexate therapy for inflammatory arthritis. Clin Pharm, 1986;5:503-8.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology 2003; 42(2): 244- 257
3. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial Arthritis Rheum, 2004;50:353-63.
4. Lipsky PE, van der Heijde DM, StClair EW. Anti Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2000;343:1594-602.
5. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group Arthritis Rheum. 2003;48:35-45.

6. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*, 1999;340:253-9.
7. Van Vollenhoven RF, Carli CC, Bratt J. Six year report of the STURE registry for biologicals in rheumatology: satisfactory over all results but plenty of room for improvement. *Arthritis Rheum* 2005;52 Suppl 9:S135.
8. Reff ME, Carner K, Chambers KS Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-45.
9. Anderson DR, Grillo-Lopez A, Varns C. Targeted anti cancer therapy using rituximab, a chimeric anti CD20 antibody (IDEC-C2B8) in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Biochem, Soc Trans* 1997;25:705-8.
10. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J Improved healthrelated quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol*. 2008;35:20-30.
11. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW. REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*, 2006;54:2793-806.
12. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:387-93.
13. Onel KB, Onel K. Anti-tumor necrosis factor therapy and cancer risk in patients with autoimmune disorders. *Arthritis-Cares*, 2010;62:1024-8.