

DERLEME

Romatoid Artritte B Hücre Hedefli Tedaviler

Ediz DALKILIÇ¹, Nihan ALKIŞ²

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

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Romatoid artrit (RA), sıklıkla simetrik poliartikuler tutulumla karakterize kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Uygun tedavi edilmediği takdirde önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Son on yılda RA etyopatogenezi ve tedavisinde büyük gelişmeler yaşanmıştır. Tümör nekroz faktör alfa inhibitörleriyle başlayan biyolojik ajanlar ve yakın geçmişte B hücre hedefleyen ajanların kullanımı RA tedavisinde yeni bir çağ açmıştır..

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit. Rituksimab. Ocralizumab. Ofatumumab. B lenfosit.

B Cell Targeted Therapies in Rheumatoid Arthritis

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA), is a chronic, systemic, inflammatory disease with usually symmetric polyarticular involvement. In term of inadequate therapies it leads to substantial morbidity and mortality. Last ten years, there are great developments in the etiopathogenesis and treatment of RA. Biologic agents starting with tumor necrosis factor alpha inhibitors and in recent years, B cell targeted therapies opened a new era in the treatment of patients with RA

Key Words: Rheumatoid Arthritis. Rituksimab. Ocralizumab. Ofatumumab. B lymphocyte

Dünya Sağlık Örgütü 2000-2010 yılları arasını “ Kemik ve Eklem 10 yılı” olarak belirlemiş ve bu 10 yılda Romatoloji alanında büyük beklentiler oluşmuştur. Gerçekten de geçtiğimiz 10 yılda bu beklentiler büyük ölçüde karşılanmıştır. Metotreksatın (mtx) Romatoid Artrit (RA) tedavisinde kullanılması ve erken dönemde kullanılan temel etkili ilaçların RA seyrini tamamen değiştirdiğinin gösterilmesinden sonraki en büyük yenilik, Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF α) inhibitörleri ve diğer biyolojik ajanların romatoloji alanındaki etkilerinin kanıtlanmış olmasıdır.

Son yıllarda B lenfositlerin romatolojik hastalıkların patogeneğinde sanıldığından daha önemli bir yer tuttuğu anlaşılmış ve B lenfositleri hedefleyen tedavi çalışmaları artmıştır. Bu çalışmalar sonucunda uzunca

süredir non Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan rituksimab (RIT) önce RA daha sonra da “Granülo-matozlu polianjiit” de (önceki Wegener Granülo-matozu) onay almıştır. Belimumab ise (Anti-BLyS mAb) B hücre yaşam faktörlerinden biri olan B lenfosit stimülatör (BLyS) aktivitesini bloke etmek için geliştirilen insan kaynaklı IgG1 monoklonal antikordur ve Sistemik Lupus Eritematozus’ta (SLE) yaklaşık yarım asır sonra onay alan ilk ilaç olmuştur.

RA, çok sayıda eklemi tutabilen, etyolojisi bilinmeyen, romatoid faktör (RF), anti cyclic citruline peptid (aCCP) gibi bazı otoantikörlerle karakterize, kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır. Sistemik bir hastalık olduğundan eklem dışı bulgularla da karşımıza çıkabilmektedir. RA etyopatogenez ve tedavi çalışmalarında uzun bir zaman T lenfositler öncelik almıştır. B lenfositleri hedefleyen tedaviler ise non Hodgkin lenfoma ve RA birlikte olan 2 hastada RIT sonrası eklem bulgularında da belirgin düzelme olduğu görüldükten sonra hızlanmıştır ^{1,2}.

Geliş Tarihi: 27.07.2011
Kabul Tarihi: 22.09.2011

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 Patogenezinde B Hücrelerinin Rolü

B hücreler immün yanıtta anahtar rol oynayan hücrelerdir. Direkt antijen sunumu yapabildikleri gibi antijen sunan hücrelerin fonksiyonlarını da aktive ederler. T hücre aktivasyonu ve farklılaşması, foliküler dendritik hücrelerin farklılaşması ve RA sinovyumunda germinal merkez benzeri yapıların organizasyonunda da düzenleyici rol oynarlar. Romatoid sinovyumda CD4 (+) T hücre aktivasyonu, B hücre foliküllerinin varlığına bağlıdır ve B hücre depleksiyonu sonucunda T hücrelerin interferon gamma ve interlökin-1 yapımı da inhibe olur. B lenfositleri plazma hücrelerinin öncül hücreleri olduklarından antikor üretiminden de sorumludurlar^{3,4}. RF ve aCCP' nin RA semptomları ortaya çıkmadan önce serumda bulunabildiklerinin gösterilmesi de etyopatogenezde erken humoral immunitenin rolünü göstermektedir⁵.

RA hastalarında her ne kadar SLE hastalarında görülen ölçüde otoantikör zenginliğine rastlanmasa da RF ve aCCP antikörlerinin varlığı dikkat çekicidir. Özellikle aCCP antikör varlığı RA açısından % 95' lere varan özgüllüğe erişmektedir ve 2010 yılında yayınlanan yeni RA sınıflama kriterlerinde de yer almıştır⁶. RF ise daha uzun bir geçmişe sahip, IgG' ye karşı gelişen IgM veya IgA şeklinde antikörlerdir, özgüllüğü % 55-60' lar civarındadır.

TNF α inhibitörleri; mtx, hidroksiklorokin, leflunomid, sulfasalazin gibi konvansiyonel tedavilere yeterli yanıt almamayan olguların önemli bir bölümünde etkili olmuş olsa da hala bu ajanların etkisiz kaldığı veya yan etki nedeniyle bu ajanları alamayan % 25-40 gibi önemli bir hasta grubu bulunmaktadır. İsveç- Stockholm TNF α inhibitör tedavi takip kayıt verilerinde 5 yıl sonunda sadece % 44 RA hastasının başlangıç tedavisini kullandığı, % 25 hastanın ise herhangi bir TNF α inhibitör tedavi kullanmadığı gösterilmiştir⁷. Bu küçümsenmeyecek oranlar yeni tedavi seçeneklerine gereksinim olduğunu göstermektedir.

Ritüksimab

RIT, uzun süredir non Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan, seçici olarak CD20 (+) B hücreleri hedefleyen ve B hücre depleksiyonuna neden olan kimerik yapıda bir monoklonal antikördür. Bir yüzey antijeni olan CD20, B hücrelerinde yüksek oranda eksprese olurken kök hücre, dendritik hücreler veya plazma hücrelerinde eksprese olmaz. CD20' nin bilinen doğal bir ligandı yoktur^{8,9}. RIT' in B hücrelerine yönelik etki mekanizması başlıca 3 yoldan oluşmaktadır: 1) Kompleman aktivasyonuna bağlı B hücre harabiyeti 2) Antikor bağımlı hücrel sitotoksiste 3) Apoptoz¹⁰.

Romatoloji alanında B hücrelere yönelik tedavi çalışmaları özellikle son 7-8 yılda belirgin bir ivme kazanmış ve bu süreç sonucunda RIT 2006 yılında RA tedavisinde kullanım onayı almıştır. RF pozitif olgularda RIT' a daha iyi klinik yanıtlar alınmasına karşılık RF negatif olgularda da kullanımı mevcuttur^{11,12}. Bugün için TNF α inhibitörlerine yeterli yanıt alınmayan veya TNF α inhibitör ajanların kullanılmadığı hastalarda endikasyon dahilindedir.

Randomize kontrollü bir çalışma (Faz IIb DANCER; Dose-Ranging Assesment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) sonucunda mtx' a yeterli yanıt alınmayan hastalarda, 2 hafta arayla uygulanan 1000 mg RIT dozuyla ACR20, 50 ve 70 yanıtlarında (Tablo- I) placeboya göre 24. haftada anlamlı etkinlik saptanmış, ilaç iyi tolere edilmiş, ciddi yan etki ve enfeksiyon gelişimi açısından placebo ile farklılık saptanmamıştır¹³.

Tablo-I: ACR düzelme veya yanıt kriterleri (% 20, % 50, % 70)

1- Şiş eklem sayısı
2- Hassas eklem sayısı
3- Aşağıdaki 5 değerlendirmeden en az üçünde düzelme olmalı
a- Hastanın hastalık aktivitesini genel olarak değerlendirmesi (Hastanın kendini değerlendirimi 10 cm' lik vizüel analog skala ile yapılır.)
b- Doktorun hastalık aktivitesini genel değerlendirmesi
c- Hastanın ağrısını değerlendirmesi
d- Akut faz reaktanları (Eritrosit sedimentasyon hızı; C- reaktif protein)
e- Dizabilite değerlendirilmesi
ACR 20, 50, 70 yukarıdaki kriterlerde % 20, 50, 70 iyileşmeyi ifade eder.

Randomize kontrollü bir başka çalışma (Faz III REFLEX; Randomised Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA) sonucunda, bir veya daha fazla TNF α inhibitörü ile yetersiz yanıt alınan veya TNF α inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda RIT+ mtx belirgin ölçüde etkili bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir. Tekrarlayan doz uygulamalarında yan etki sıklığında artış olmamıştır. Ciddi enfeksiyon oranı RIT grubunda 100 hasta yılında 5.2 olurken placebo grubunda 3.7 olmuştur. REFLEX çalışması uzun dönem sonuçlarında radyolojik ilerleme ve eklemlerde yapısal hasarın durdurulduğu da gösterilmiştir¹⁴.

Son yayınlanan 748 hastanın alındığı, radyolojik hasarın değerlendirildiği bir randomize kontrollü çalışmada (Faz III IMAGE) metotreksat veya TNF α inhibitörü kullanılmamış, 4 yıldan daha kısa hastalık süresi olan erken, aktif RA hastalarında RIT kullanılmış, 52. haftada radyolojik hasarın RIT kolunda daha az olduğu gösterilmiştir. ACR 20, 50, 70 yanıtları da RIT kullanan hastalarda daha iyi olarak saptanmıştır¹⁵. Bugün için RIT en az bir TNF α inhibitörüne yanıt alınmayan RA hastalarında kullanılmaktadır. Finckh ve ark. yaptığı 300' den fazla hastayı içeren prospektif, gözlemsel çalışma sonucunda bir TNF α inhibitörüne yanıtız RA hastalarında RIT' a geçiş, ikinci bir grup

Romatoid Artritte B Hücre Hedefli Tedaviler

TNF α inhibitörüne geçişten daha etkili bulunmuştur¹⁶. B hücre deplesyonu sonrası TNF α inhibitörü kullanımında da ciddi infeksiyon sıklığında bir farklılık saptanmamıştır¹⁷.

RIT, bugün için TNF α inhibitörlerine dirençli veya tüberküloz, malignite gibi nedenlerle bu ajanların kullanılmadığı RA hastalarında iyi bir seçenektir. Özellikle RF pozitif olgularda daha ön planda düşünülebilir. Yanetki açısından güvenilir olması ve iki hafta aralıkla 6 ayda bir kullanım kolaylığı, kullanım öncesi TNF α inhibitörlerinde yapılmakta olan tüberküloz yönünden tarama testlerine RIT kullanımı öncesi greksinim olmaması ilacın olumlu özellikleridir.

Diğer B Hücre Hedefli Tedaviler

RA tedavisinde RIT ile elde edilen olumlu sonuçlar B hücrelerin RA patogeneziindeki önemini ortaya koymuş ve monoklonal teknolojiye ilerlemelere paralel olarak diğer B hücrelere yönelik tedavi seçeneklerinin araştırılmasına ortam hazırlamıştır. Ocalizumab, Ofatumumab ve Atacept bu seçeneklerdendir.

Ocalizumab; anti CD20 monoklonal antikordur, RIT' dan farkı kimerik değil insan monoklonal antikoru olması ve antikor bağımlı hücrel sitotoksitenin esas etki mekanizmasını oluşturmasıdır. Kompleman aktivasyonuna bağlı B hücre harabiyeti ise daha geriplandır^{18, 19}. RIT tedavisinde gözlenebilen infüzyon reaksiyonlarından kompleman yolu sorumlu tutulduğundan ocalizumab ile daha az reaksiyon beklentisi olmuş ve buna paralel infüzyona bağlı istenmeyen etki rapor edilmemiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada (Faz III STAGE) 1000 aktif RA hastası çalışmaya dahil edilmiş; ACR 20, 50, 70 değerlerinde iyi yanıtlar elde edilmesine karşılık özellikle 500 mg kolunda ciddi infeksiyon sıklığında artış saptanmıştır^{18, 20}. Gerek ciddi infeksiyon artışı gerekse RIT' a belirgin bir üstünlüğünün gösterilememesi nedeniyle RA' da bu ajanla ilgili programlar durdurulmuştur. Multiple sklerozda ise ocalizumabla ilgili çalışmalar devam etmektedir²¹.

Ofatumumab; Bir başka insan anti CD20 monoklonal antikoru olan ofatumumab kronik lenfositik lösemi tedavisinde onay almıştır. RA' da gerçekleştirilen faz III çalışmada 24. haftada primer sonlanım noktası olan ACR 20 yanıtı elde edilmiştir. Güvenlik profili açısından kabul edilebilir bulunmuştur^{18, 22}.

Atacept (TACI- Ig); B hücre yaşam faktörlerinden BLYS ve APRIL' e (a proliferation-inducing ligand) bağlanarak aktivitesini nötralize eden ve bunların B hücre üzerindeki reseptörlerine bağlanmasını engelleyen rekombinant bir füzyon proteindir. İnsan IgG1 molekülünün Fc parçasına TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor) molekülünün BLYS/ APRIL bağlayıcı

ekstrasellüler parçasının birleştirilmesiyle oluşur. Mtx' a dirençli RA hastalarında yapılan Faz II çalışmasında atacept etkinliği plasebo ve adalimumab ile karşılaştırılmış ve ACR 50 yanıtlarında plasebo ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Atacept ile serum immunglobulin düzeyleri ve dolaşımdaki B lenfosit- plazma hücre azalmıştır²³. TNF α inhibitörlerine dirençli RA hastalarında atacept ile yapılan Faz II çalışmada plaseboya göre artmış biyolojik aktivite gözlenmiş, humoral yanıtın göstergeleri olan Ig ve RF düzeylerinde düşme görülmüştür²⁴. Humoral aktivitede yanıt alınması nedeniyle çalışmalar sürmektedir.

Son yıllarda B hücreleri hedef olarak alan tedavi çalışmaları yoğunlaşmış, romatoloji alanında RIT RA' dan sonra "Granülozmatöz polianjiit" de onay almıştır. SLE' de yarım asırlık bir zaman sonra onay alan belimumab da (BLYS inhibitörü) monoklonal bir antikordur. Sonuç olarak RA tedavisinde, konvansiyonel tedavilere dirençli özellikle RF pozitif olgularda B hücrelere yönelik tedaviler önümüzdeki yıllarda daha da artan oranlarda kullanılabilecek potansiyele sahip seçenekler olarak karşımızda durmaktadır.

Kaynaklar

1. Protheroe A, Edwards JC, Simmons A, MacLennan K, Selby P. Remission of inflammatory arthropathy in association with anti-CD20 therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Rheumatology* 1999;38:1150-2
2. Stewart M, Malkovska V, Krishnan J, Lessin L, Barth W. Lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving methotrexate treatment: successful treatment with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2001;60:892-3
3. Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity *Nat Immunol* 2001;2:764-6
4. Dörner T, Egerer K, Fejt E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:246-53
5. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-6
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8
7. Van Vollenhoven RF, Carli CC, Bratt J. Six year report of the STURE registry for biologicals in rheumatology: satisfactory overall results but plenty of room for improvement. *Arthritis Rheum* 2005;52 Suppl 9:S135
8. Reff ME, Carner K, Chambers KS et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994;83: 435-45.
9. Anderson DR, Grillo-López A, Varns C et al. Targeted anticancer therapy using rituximab, a chimeric anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8) in the treatment of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Biochem Soc Trans*. 1997;25:705-8.
10. Silverman GJ, Weisman S.; Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1484-92.

11. Soriano ER, Galarza-Maldonado C, Cardiel MH et al. Use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: the Latin American context. *Rheumatology*. 2008;47:1097-9.
12. Benucci M, Manfredi M, Puttini PS, Atzeni F; Predictive factors of response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis: What do we know today? *Autoimmun Rev*. 2010;9:801-3.
13. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al; DANCER Study Group. Arthritis. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Rheum*. 2006;54:1390-400.
14. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al; 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.
15. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. IMAGE Investigators. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:39-46.
16. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al; Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1417-23.
17. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, et al. Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1894-7.
18. Buch MH, Emery P. New therapies in the management of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:245-51.
19. Van der Kolk LE, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, et al. Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *Br J Haematol* 2001;115:807-11.
20. Genovese MC, Kaine JL, Lowenstien MB, et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2652-2661.
21. Sastre-Garriga J, Montalban X. Monoclonal antibodies in the development of multiple sclerosis. *Neurologia*. 2011 Apr 7. [Epub ahead of print] English, Spanish.
22. Ostergaard M, Baslund B, Rigby W, et al. Ofatumumab, a human anti-CD20 monoclonal antibody, for treatment of rheumatoid arthritis with an inadequate response to one or more disease-modifying antirheumatic drugs: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I/II study. *Arthritis Rheum* 2010;62:2227-2238.
23. R. F. van Vollenhoven, N. Kinnman, E. Vincent et al. Atacicept in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate; Results of a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63:1782-1792
24. M. C. Genovese, N. Kinnman, G. de La Bourdonnaye et al. Atacicept in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy Results of a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Finding Trial. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63:1793-1803