

Hastalık modifiye edici ilaçlara ve/veya TNF-alfa antagonistlerine dirençli romatoid artrit hastalarında rituksimabın etkinlik ve güvenliliği: 32 hastanın geriye dönük değerlendirilmesi

The efficacy of rituximab in DMARD and TNF inhibitor resistant rheumatoid arthritis patients: a retrospective analysis of 32 cases

Yasemin Yalçınkaya, Bahar Artım Esen, Özlem Pehlivan, Sevil Kamalı, Orhan Aral, Murat İnanç

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Bu çalışmada, hastalık modifiye edici ilaçlara ve/veya TNF-alfa antagonistlerine dirençli romatoid artrit hastalarında, rituksimab'ın klinik ve laboratuvar bulgularına etkisi değerlendirildi.

Yöntem: Yapısal hasarı olan, ≥ 2 hastalık modifiye edici ilaca ve/veya ≥ 1 TNF-alfa antagonistine yanısızlık nedeniyle rituksimab infüzyonu almış olan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası hastalık aktivitesindeki düzelme, tedaviyle ilişkili etkiler ve istenmeyen etkiler incelendi.

Bulgular: Toplam 32 hastadan (%81 seropozitif) 27 hasta TNF-alfa antagonisti kullanımı sonrasında ve 5 hasta maligniteleri nedeniyle TNF-alfa antagonisti verilmediğinden ilk biyolojik ajan olarak rituksimab tedavisi aldı. DAS28 skoru tedavi kürelerinin 24. haftasında anlamlı olarak azalmakla birlikte, orta düzeyde hastalık aktivitesi devam etti. EULAR yanıtlarına göre değerlendirildiğinde, DAS28 değişiminde $>60\%$ hastada iyi yanıt elde edildi. Altı hastada günlük glukokortikoid dozu azaldı. Sekiz hastada kalıcı IgM düşüklüğü, 1 hastada infüzyon reaksiyonu, 2 hastada herpes zoster enfeksiyonu gözlemlendi. İki hasta komorbid hastalıkları nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Ciddi hastalık aktivitesi olan RA'lı hastalarda rituksimab tedavisi, iyi tolere edilen ve etkili bir tedavi olmakla birlikte, hastaların çoğunda orta derecede hastalık aktivitesinin devam ettiği gözlemlendi.

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, rituksimab, hastalık aktivitesi

Summary

Objective: To determine the effect of rituximab on symptoms and laboratory findings in active rheumatoid arthritis patients resistant to disease modifying drugs (DMARDs) and/or TNF-alpha antagonists.

Methods: Patients with erosive and deforming RA who had an inadequate response to ≥ 2 DMARDs and/or ≥ 1 TNF-alpha antagonists and treated with rituximab were evaluated retrospectively. Improvement in disease activity, treatment related effects and adverse events were analysed.

Results: Among the 32 patients who were evaluated, 81% were seropositive, 27 received rituximab after TNF antagonists and 5 received it as a first biological agent due to concerns related to TNF-alpha antagonist use in patients with malignancies. At 24 weeks, DAS28 scores decreased significantly but moderate disease activity continued. Based on the EULAR response criteria $>60\%$ of the patients achieved a good response. Daily dose of glucocorticoids could be reduced in 6 patients. Eight patients had low IgM, 1 had an infusion reaction, 2 had herpes zoster infections, 2 died due to comorbidities.

Conclusion: Although rituximab was well-tolerated and effective in active RA patients resistant to DMARDs and TNF-alpha antagonists, moderate disease activity continued in the majority of patients despite treatment.

Key words: Rheumatoid arthritis, rituximab, disease activity

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Yasemin Yalçınkaya. Millet Caddesi, Çapa, Fatih 34390 İstanbul.
Tel: 0212 414 20 00 • e-posta: yasemin_sahinkaya@hotmail.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raedergisi.org
doi:10.2399/raed.13.54264
Karekod / QR code:



Kronik, yapısal hasar ile seyredilebilen bir inflamatuvar eklem hastalığı olan romatoid artrit'in tedavisinde, standart uzun etkili ilaçlarla kontrol altına alınamayan olgularda, biyolojik tedaviler devreye girmiştir ve TNF-alfa antagonistleri tedavide yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Dirençli veya bu ilaçların kullanılmadığı olgularda kullanılmak üzere yeni tedavi seçenekleri bulunmaktadır. B lenfositlerinin, proinflamatuvar sitokin ve antikörler üzerine etkileri ve antijen sunan T lenfositlerle etkileşimi yolu ile oluşan inflamatuvar hasardaki rolleri bildirildiğinden,^[1,2] B hücre deplesyonunu hedefleyen rituksimab tedavisinin dirençli romatoid artrit hastalarında kullanılması gündeme gelmiştir. 1998 yılında non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılmaya başlanan kimerik bir anti-CD20 monoklonal antikör olan rituksimab tedavisinin romatoid artrit hastaları için etkinliği ve güvenliliği konusundaki verilerin tesbiti sonrasında,^[3] ilk kez 2007 yılında bir klavuz yayınlanmıştır.^[4] Aktif romatoid artrit bulunan ve ≥ 1 TNF-alfa antagonistine yanıtız veya tolerans sorunu olan hastalarda rituksimab kullanılması önerilmiştir. TNF-alfa antagonistine dirençli hastalarda, başka bir TNF-alfa antagonistine geçmek yerine farklı bir etki mekanizmasına sahip bir biyolojik ajan olan rituksimab tedavisine geçmenin daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^[5,6] Romatoid artritli hastalardan, seropozitif hasta grubunun rituksimab tedavisine daha iyi yanıt verdiğini gösteren araştırmalara karşın,^[7-9] seronegatif olgularda da yeterli klinik yanıt elde edilebildiği bildirilmiştir.^[3] TNF-alfa antagonistlerine yanıtızlık veya bu ilaçların kullanılmaması nedeniyle rituksimab tedavisi almış olan hastalar bu çalışma ile geriye dönük değerlendirilerek, tedavinin klinik ve laboratuvar bulgularına etkisi araştırıldı.

Hastalar ve Yöntem

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde romatoid artrit^[10] tanısı ile izlenmekte olan, ≥ 2 hastalık modifiye edici ilaç ve ≥ 1 TNF-alfa antagonistine yanıtız veya TNF-alfa antagonistlerinin kullanılmadığı erozif seyirli 32 hastaya standart dozda (0 ve 15. gün 1000 mg; 2000 mg/kür) rituksimab infüzyonu uygulandı. Tüm hastalarda infüzyon öncesinde 100 mg metilprednisolon ile premedikasyon yapıldı. Rituksimab 1.kür sonrası 24. haftada yapılan değerlendirmede; hastalık aktivitesinin devam ettiği tesbit edilen hastalarda 24 hafta ara ile rituksimab tedavisi tekrarlandı. Hastalık aktivitesi tesbit edilmeyen hastalar takip edildi, hastalık aktivitesi tesbit edildiği dönemde rituksimab tedavisi tekrarlandı. Rituksimab tedavi kürleri sonrasında takip süresi 24 haftayı tamamlayan hastaların verileri değerlendirilmeye alındı, takibi 24 haftayı tamamlamamış hastaların verileri değer-

lendirme dışı bırakıldı. Demografik veriler, romatoid faktör (RF) ve anti-CCP (anti-siklik sitrülünlenmiş peptid antikoru) pozitifliği, tedavi öncesi el-ayak eklemleri direkt grafileri (x-ray) ve/veya ultrasonografik görüntüleme ile erozyon varlığının değerlendirilmesi, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 24. haftada DAS28 skoru [28 eklem değerlendirilmesi sonucu hesaplanan hastalık aktivite skoru; ağırlı eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın ağrı değerlendirme skoru (VAS), ESH (eritrosit sedimentasyon hızı) (mm/s)], CRP (C reaktif protein) (mg/l), serum immunoglobulinleri (IgM, IgG, IgA) ve lenfosit alt grupları (%CD19) kaydedildi. Veriler SPSS 16.0 programı ile değerlendirildi. Wilcoxon işaret testiyle başlangıç ve 24. haftada DAS28 skorundaki değişim hesaplandı.

Bulgular

Ortalama 44 hafta takip süresine sahip erozif seyirli 32 hastanın (28 kadın) ortalama (\pm SD) yaşı 49 ± 11 , toplam hastalık süresi 14 ± 7 yıl idi. RF 24 hastada (%75), anti-CCP 17 hastada (%53), hem RF hem de anti-CCP 15 (%47) hastada pozitif saptandı, 6 hasta ise (%19) seronegatifdi (Tablo 1).

Rituksimab tedavisi öncesi ortalama hastalık modifiye edici ilaç kullanım süresi 11 ± 5.7 yıl, hastalık modifiye edici ilaç sayısı ise 2.8 ± 1.1 idi. Metotreksat 32 (%100), leflunomid 26 (%81.2), sülfasalazin 16 (%50), azatioprin 4 (%12.5), siklosporin 8 (%25), siklofosamid 5 (%15.6)

Tablo 1. Hastaların başlangıç özellikleri.*

Hasta sayısı (n)	32
Cinsiyet (kadın/erkek)	28 / 4
Yaş (yıl) (ortalama \pm SD)	49 ± 11
Hastalık süresi (yıl) (Ortalama \pm SD)	14 ± 7
RF pozitifliği	%75
Anti-CCP pozitifliği	%53
Seronegatiflik	%19
Tedavi	
DMARD süresi(yıl)	11 ± 5.7
Anti-TNF süresi (ay)	30.7 ± 18.6
Anti-TNF almayan	5
Bir anti-TNF alan	4
İki anti-TNF alan	15
Üç anti-TNF alan	8
Kümülatif steroid dozu(g)	21.9 ± 12.1
DAS28-ESH (ortalama \pm SD) ^[11]	6.49 ± 0.92

*RF: Romatoid faktör; anti-CCP:Anti-siklik sitrülünlenmiş peptid antikoru; DMARD: Hastalık modifiye edici ilaç; anti-TNF: Anti-tümör nekroze eden faktör; DAS28: 28 eklem değerlendirilmesi ile hesaplanan hastalık aktivite skoru; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı.

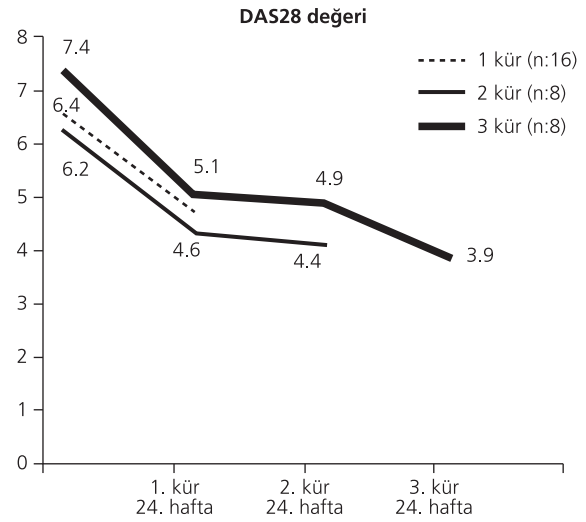
hasta tarafından kullanılmıştı. Rituksimab tedavisi öncesi ortalama TNF-alfa antagonisti süresi 30.7±18.6 (dağılım 6-72) ay, infliksimab (n=17) için 12.2 ay, etanersept (n=23) için 18.4 ay, adalimumab (n=18) için 12.1 ay idi. Kümülatif glukokortikoid dozu ortalaması 21.9±12.1 g olan hastaların başlangıç ortalama DAS28 değeri 6.49±0.92 (dağılım 5.04-8.47) tespit edildi.

Dirençli 27 hastaya (4/27 bir, 15/27 iki, 8/27 üç TNF-alfa antagonistine dirençli) TNF-alfa antagonisti ile tedaviyi takiben, 5 hastaya ise malignite öyküsü (2 papiller tiroid, 1 medüller tiroid, 1 dudak skuamöz, 1 dil skuamöz hücreli karsinomları) nedeniyle TNF-alfa antagonisti verilemediğinden ilk biyolojik ajan olarak rituksimab tedavisi uygulanması kararı alındı.

Ritüksimab tedavisi öncesi ve 24. hafta DAS28 değerleri kür sayılarına göre **Şekil 1**'de verilmektedir.

Bir kür infüzyon tedavisi alan 16 hastada başlangıç DAS28 skorunun rituksimab tedavisinin 24. haftasında anlamlı olarak azaldığı görüldü (6.3±0.9 karşı 4.8±1.6, p=0.004). 24. hafta sonunda 6 hastada (4'ü seronegatif) yüksek (DAS28>5.1), 5 hastada orta (DAS28=3.2-5.1) ve 5 hastada (1'i seronegatif) düşük (DAS28≤3.2) hastalık aktivitesi devam etti; EULAR yanıtlarına göre DAS28'deki değişime bakıldığında 7 iyi (1'i seronegatif) (>1.2 düzelme), 5 orta (2'si seronegatif) (0.6-1.2 düzelme), 4 yetersiz (2'si seronegatif) (≤0.6 düzelme) yanıt alındı.^[11,12]

İki kür infüzyon tedavisi alan 8 hastada; başlangıç DAS28 skorunun ilk 24. haftada anlamlı olarak azaldığı ve 2.kür 24. haftada da azalmanın anlamlı olarak devam ettiği görüldü [6.2±0.6 karşı sırasıyla 4.6±1.0 (p=0.018), 4.4±1.2(p=0.028)]. Birinci kür ve 2. kür 24. haftalarında 3 hastada yüksek, 5 hastada (1'i seronegatif) orta düzeyde hastalık aktivitesi devam etti. DAS28'deki değişime bakıldığında 1. kür 24. haftada 7 iyi, 1 orta (seronegatif hasta) düzeyde yanıt alınırken 2. kür 24. haftasında 5 iyi, 2 orta (1'i seronegatif) , 1 yetersiz yanıt şeklinde devam etti.



Şekil 1. Ritüksimab tedavisi sonrası DAS28 değerlerindeki değişimin kür sayısına göre dağılımı.

Üç kür infüzyon tedavisi alan 8 hastada; başlangıç DAS28 skorunun ilk 24. haftada anlamlı olarak azaldığı, 2. kür ve 3. kür 24. haftalarında da azalmanın anlamlı olarak devam ettiği görüldü [7.4±0.9 karşı sırasıyla 5.1±1.0 (p=0.018), 4.9±1.1 (p=0.028), 3.9±1.6 (p=0.028)]. Birinci kür 24. haftada hastaların 4'ünde yüksek, 4'ünde orta; 2. kür 24. haftada 2'sinde yüksek, 5'inde orta, 1'inde düşük; 3. kür 24. haftada 2'sinde yüksek, 2'sinde orta, 2'sinde düşük (DAS28=3.2-2.6) düzeyde hastalık aktivitesi devam etti, 2'si remisyona girdi (DAS28<2.6).^[11,12] DAS28'deki değişime bakıldığında 1. kür 24. haftada 8 iyi yanıt alınırken 2. kür 24. haftasında 5 iyi, 2 orta, 1 yetersiz yanıt ve 3. kür 24. haftada 7 iyi, 1 yetersiz yanıt şeklinde devam etti (**Tablo 2**).

DAS28 bileşenleri ayrı olarak değerlendirilerek ortalama ağırlıklı eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hasta vizüel ağrı

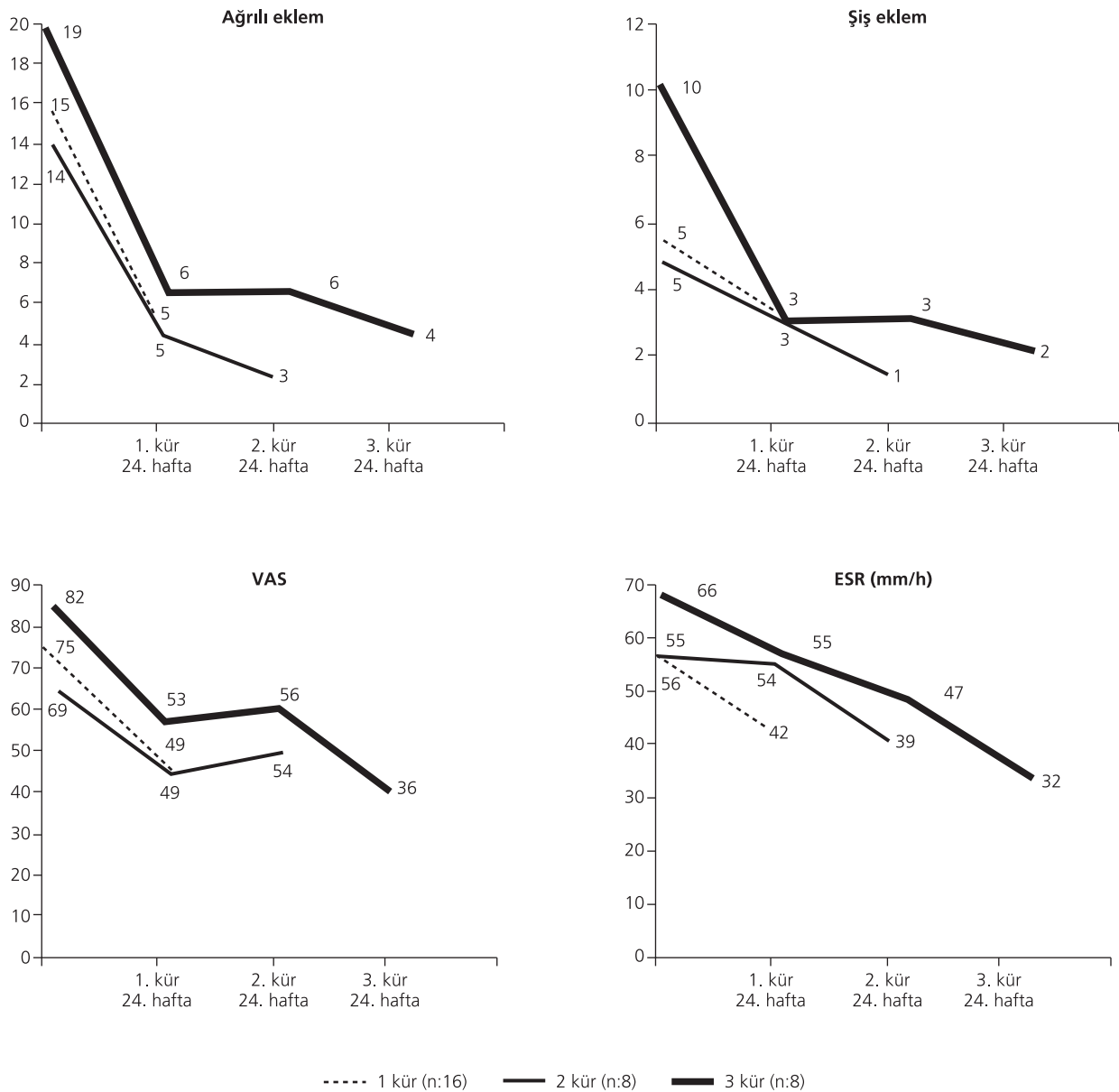
Tablo 2. Ritüksimab tedavisi sonrası, hastalık aktivitesi ve DAS28 değişimi değerlerinin kür sayısına göre dağılımı.*

Olgu Sayısı	Ritüksimab öncesi (n=32)	1. Kür 24. hf (n=32)	2. Kür 24. hf (n=16)	3. Kür 24. hf (n=8)
DAS28 ^[11]				
>5.1 (yüksek)	31 (%97)	13 (%41)	5 (%31)	2 (%25)
5.1-3.2 (orta)	1 (%0.3)	14 (%44)	9 (%56)	2 (%25)
3.2-2.6 (düşük)	0	5 (%16)	2 (%12)	2 (%25)
<2.6 (remisyon)	0	0	0	2 (%25)
DAS28 değişimi ^[12]				
>1.2 (iyi)	-	22 (%69)	10 (%63)	7 (%88)
1.2-0.6 (orta)	-	6 (%19)	4 (%25)	0
<0.6 (yetersiz)	-	4 (%13)	2 (%12)	1 (%12)

skoru, ESH (mm/s) değerleri **Şekil 2**'de verilmiştir. ESH'nin, 1 kür infüzyon alanlarda 24. haftadaki anlamlı düşüşü dışında, yüksek olarak seyrettiği gözlemlendi. Ortalama ağrılı eklem sayısının ilk kürü alanlarda 24. haftada anlamlı olarak düzeldiği ($p<0.005$), bu düzelmenin 2. kürü ve 3. kürü alan hastalarda da devam ettiği ($p<0.05$); ortalama şiş eklem sayısında 24. haftada azalma olmakla birlikte 3. kürde devam eden hastalar dışında anlamlılığa ulaşmadığı, ağrı skoru değerinin ise tüm kürler sonrasında düzeldiği ($p<0.05$), 2 kür alanlarda ilk kür 24. hafta ve 3 kür alanlarda 3. kür 24. haftada anlamlılığa ulaşmadığı tespit edildi.

Tedavi sonrasında hastaların hepsi hastalık modifiye edici ilaç tedavisine devam etmekte olup, rituksimab tedavisi öncesi 7.9 ± 2.6 mg/gün prednisolone olan günlük glukokortikoid dozu 5.5 ± 2.4 mg/gün düzeyine azaldı, ortalama düşüş 2.3 ± 2.4 mg/gün olarak tesbit edildi. Bir olguda glukokortikoid tedavi sonlandırıldı.

B-hücreleri ve IgM düzeyleri bakımından, ilk kür 24. haftada 22 hastada (22/32), 2. kür 24. haftada 9 hastada (9/16), 3. kür 24. haftada 5 hastada (5/8) B hücre baskılanması sağlandı (CD19 değeri %0-1). B hücre baskılanması sağlananlar ile sağlanamayan hastalar DAS28 değişimi açısından karşılaştırıldığında, 1. kür, 2. kür ve 3. kür son-



Şekil 2. Ritüksimab tedavisi sonrası DAS28 bileşenlerindeki değişimin kür sayılarına göre dağılımı.

ralarında anlamlı fark tesbit edilmedi (sırasıyla 1.6 ± 1.4 'e karşı 2 ± 1.5 , 1.8 ± 1.4 'e karşı 2.1 ± 1 , 3.3 ± 1.8 'e karşı 2.4 ± 0.8). Kalıcı IgM düşüklüğü (IgM <50 mg/dl) 1. kür 24. haftada bir, 2. kür 24. haftada 4, 3. kür 24. haftada 3 hastada gözlemlendi.

Yan etki

Bir hastada ilk kür sırasında infüzyon reaksiyonu gözlemlendi ve kürü 1250 mg ile tamamladı. Hastaneye yatış gerektiren ciddi enfeksiyona rastlanmadı, 2 hastada 2. kür 24. hafta ve 3. kür 4. haftalarda olmak üzere herpes zoster enfeksiyonu gözlemlendi. Dudakta skuamöz hücreli karsinom, silikozis, tip 2 diyabet, karaciğer ve böbrek tutulumu olan sekonder amiloidoz, kronik böbrek yetmezliği üzerine akut böbrek yetmezliği tanıları olan 56 yaşındaki erkek hasta sepsis nedeniyle kaybedildi. Postmenopozal, 52 yaşındaki bir kadın hasta da miyokard enfarktüsü nedeniyle kaybedildi (2 hasta, 2. kür tedavilerinin 24. haftasında).

Tartışma

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda, rutin takipleri sırasında standart uzun etkili ilaçlar ve TNF-alfa antagonistlerine dirençli kabul edilerek rituksimab uygulanmış olan erozif seyirli 32 romatoid artritli hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Ölen 2 hasta (%6) dışında tüm hastaların izlem sonuçları sunuldu.

Hasta grubunun tedavi öncesi DAS28 ortalaması $6,5 \pm 1,0$ iken 24. haftada 1 kür alanlarda $4,8 \pm 1,6$, 2 kür alanlarda $4,4 \pm 1,2$, 3 kür alanlarda $4,9 \pm 1,1$ tespit edildi. Başlangıç ve tedavi sonrası elde edilen değerler büyük ölçekli gözlemsel ve kontrollü çalışmalardakine benzer olarak yüksek bulundu.^[3,13] Kür tekrarlanan hastalarda, 1. kür sonrasında elde edilen ortalama DAS28 değerlerinin anlamlı bir düzelmeye olmaksızın 2. kür sonrasında da benzer şekilde devam ettiği gözlemlendi. Bu durum, ilk rituksimab kürü sonrasında yüksek hastalık aktivitesi devam eden hastalar dışında 2. kürün verilmemesine bağlandı. Aktivite yükselmeden rituksimab tedavisinin tekrar edildiği romatoid artrit hastalarında, aktivite tekrarladığında verilen hastalara göre daha iyi yanıt elde edildiği bildirilmekle birlikte,^[14] iki yaklaşım arasında kliniğe yansıyan bir fark olmadığına dair veri de mevcuttur.^[15]

Düşük hastalık aktivitesine ulaşma (DAS28 <3.2) ilk kürü alanlarda %16 (5/32), 2. kürü alanlarda %12 (2/16) ve 3. kürü alanlarda %50 (4/8) idi. DAS28-ESH değişimine bakıldığında 24. haftada ilk kürü alanlarda %22 (%69), 2. kürü alanlarda %10 (%63) ve 3. kürü alanlarda 7 hastada (%88) iyi yanıt (DAS28 değişimi >1.2) elde edildi. Başlangıç DAS28 ortalaması çok yüksek, uzun hastalık süresi ve immünsupresif tedavi geçmişine sahip bu grupta, ilk

iki kür tedavi sonrası elde edilen DAS28 değerleri benzer kohort çalışmasında elde edilen değerlerden daha yüksek bulundu.^[16]

İlk kür infüzyon tedavisini tamamlayan 16 hastadan 5'i seronegatifdi, tedavi sonrası 4 hastada yüksek hastalık aktivitesi ve 1 hastada düşük hastalık aktivitesi devam etti. EULAR yanıtlarına göre DAS28-ESH değişimine bakıldığında 5 hastada 1 iyi, 2 orta ve 2 yetersiz yanıt elde edildi. Seronegatif hasta sayısı, değerlendirilen az sayıdaki hasta grubunun %19'unu oluşturduğundan (n=6), seronegatif ve seropozitif hasta gruplarında elde edilen tedavi yanıtları kıyaslanmadı. Ancak seronegatif hastaların, ilk kür rituksimab tedavisine literatürdeki verilere benzer şekilde,^[7-9] az yanıt verdiği gözlemlendi.

DAS28 bileşenleri ayrı olarak incelendiğinde; ortalama ESH'nin yüksek olarak seyrettiği, ağırlı eklem sayısı ve ağrı skoru değerinin anlamlı olarak azaldığı, şiş eklem sayısında azalma eğilimi olmakla birlikte anlamlılığa ulaşmadığı tesbit edildi. Semptomlardaki olumlu değişime rağmen DAS28 değerlerindeki yüksekliğin, kronik ve erozif hastalarımızda yüksek seyreden eritrosit sedimentasyon hızına bağlı olduğu düşünüldü.

Son zamanlarda rituksimab tedavisi öncesi kullanılan TNF-alfa antagonisti sayısının tedaviye yanıtı değiştirdiğine dair veriler bildirilmiştir.^[17,18] Çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle, tedavisi öncesi kullanılan TNF-alfa antagonisti sayısının tedaviye etkisi analiz dışında tutuldu.

B hücre baskılanması ile tedaviye yanıt arasında önceki çalışmalarda saptanmış olan olumlu ilişki saptanmadı.^[19-21] Ancak, değerlendirilen hastalarımızda, çalışmalarda kullanılmış olan hassas B hücre analiz yöntemi kullanılmadığı dikkate alınmalıdır. Hassas yöntem kullanıldığında da bu olumlu ilişki her zaman gösterilemediğinden,^[22] bu parametrenin araştırma dışında rutin hasta takibinde kullanılmasının gerekli olmadığı düşünüldü.

Daha önce bildirilen veriler ile uyumlu olarak rituksimab tedavisi güvenli kabul edildi.^[23,24] Bir hastada infüzyon reaksiyonu, 2 hastada herpes zoster enfeksiyonu dışında ciddi bir istenmeyen etkiye rastlanmadı. IgM düşüklüğü 8 hastada tespit edilmekle birlikte, bu durum enfeksiyonlarla ilişki göstermedi ve hiçbir hastaya immüno-globulin replasmanı yapılmadı.

Tedavi sonrasında hastaların hiçbirinde uzun etkili ilaçlar kesilmedi, prednisolon dozu ortalama 2.3 mg/gün azaldı, ve 1 olguda glukokortikoid tedavisi kesilebildi.

Standart uzun etkili ilaç tedavileri ve/veya TNF-alfa antagonistlerine dirençli romatoid artrit hastalarında, rituksimab tedavisinin etkilerini inceleyen bu çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Takipleri sırasında rituksimab

mab infüzyonu almış olan az sayıdaki hasta grubu, medikal kayıtları incelenerek geriye dönük olarak değerlendirildiğinden, daha önceden belirlenmiş standart bir takip protokolü uygulanamadı. Kayıtlı verilerdeki eksiklikler nedeniyle, tedavi öncesi ve tedavi kürleri sonrası 24. hafta verileri değerlendirmeye alındı. Tedavi sonrası 24. haftada hastalık aktivitesi tespit edilmeyen hastalarda, rituksimab infüzyonu 24 hafta ara ile tekrarlanmadığından, verilerin dağılımı kür sayılarına göre 1., 2. ve 3. kür 24. hafta verileri şeklinde 3 ayrı grupta verildi. Gruplara ayrıldığında mevcut olan hasta sayısı daha da azaldığından; seropozitif ve seronegatif hastalarda tedavinin etkinliği, tedavi öncesi TNF inhibitörü alan ve almayanlarda etkinlik farkı, tedavi öncesi kullanılan TNF inhibitörü sayısının tedavinin etkinliğine etkisi, tekrarlanan kürler sonrası elde edilen etkinliğe dair yorum yapılamadı. Uzun dönem immunoglobulin düzeylerindeki kalıcı düşüklükler belirtilemedi. B hücre baskılanması hassas yöntemle çalışılmadı. B hücrelerinin baskılandığı ve sonrasında eski düzeylerine yükseldiği dönemleri yansıtabilecek sıklıkta lenfosit alt grupları analiz edilmediği için, az sayıdaki hasta grubunda B hücre baskılanmasının tedaviye yanıtı etkilediğine dair yorum yapılamadı. Tedavi sonrası gelişen ancak hastaneye yatış gerektirmeyen ve farklı merkezlerde tedavi edilen enfeksiyonların tesbitinde yetersizlikler olabileceği düşünüldü.

Sonuçta, ciddi hastalık aktivitesi olan romatoid artritli hastalarda rituksimab tedavisi sonrası anlamlı klinik yanıt gözlenmekle beraber, ilk 6 ayda orta derecede hastalık aktivitesinin devam ettiği görüldü. DAS28 skorunun ön planda akut faz değerleri nedeniyle yüksek saptandığı; ağrılı eklem, şiş eklem ve ağrı skoru gibi diğer bileşenlere bakıldığında ise anlamlı düzelme olduğu gözlemlendi. Ciddi istenmeyen yan etki ile karşılaşılmayan bu tedavi, tekrarlanan kürlerde de güvenli kabul edildi. Laboratuvar bulgularında saptanmayan ancak klinik bulgularda anlamlı düzeyde gözlenen düzelme nedeniyle; rituksimab tedavisi, TNF-alfa antagonistlerine yanıtızlığı veya malignitesi olan yüksek hastalık aktivitesine sahip romatoid artrit hastalarında iyi bir tedavi seçeneği olarak kabul edildi.

Kaynaklar

1. Dorner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:246-52.
2. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001;167:4710-8.
3. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. 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.

4. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-50
5. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. 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.
6. Blom M, Kievit W, Donders AR, et al. Effectiveness of a third tumor necrosis factor- α -blocking agent compared with rituximab after failure of 2 TNF-blocking agents in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:2355-61.
7. Isaacs J, Olech E, Tak P, et al. Autoantibody-positive rheumatoid arthritis (RA) patients (PTS) have enhanced clinical response to rituximab (RTX) when compared with seronegative patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:442.
8. Van Vollenhoven RF, Chatzidionysiou K, Gabay C, et al. Rheumatoid factor predicts response to rituximab in a European registry-based cohort: 6-month results from the collaborative European registries for rituximab in rheumatoid arthritis (CERRERA). *Ann Rheum Dis* 2010;68:579
9. Tak PP, Cohen S, Emery P, et al. Clinical response following the first treatment course with rituximab: effect of baseline autoantibody status (RF, ACPA). *Ann Rheum Dis* 2007;66:338.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
11. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44-8.
12. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:93-9.
13. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM; British Society for Rheumatology Biologics Register. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res* 2012;64:1108-15.
14. Teng YK, Tekstra J, Breedveld FC, Lafeber F, Bijlsma JW, van Laar JM. Rituximab fixed retreatment versus on-demand retreatment in refractory rheumatoid arthritis: comparison of two B cell depleting treatment strategies. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:1075-1077.
15. Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A, Curtis J, Muller-Ladner U, Gaylis NB, Armstrong GK. Retreatment with rituximab (RTX) based on a treatment to target (TT) approach provides better disease control than treatment as needed (PRN) in patients (pts) with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2009;60:2013.
16. Vander Cruyssen B, Durez P, Westhovens R, Kaiser MJ, Hoffman I, De Keyser F; MIRA Study Group. The Belgian MIRA (MabThera in Rheumatoid Arthritis) registry: clues for the optimization of rituximab treatment strategies. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R169.

17. Narvaez J, Díaz-Torné C, Ruiz JM, et al. Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:991-7.
18. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1557-9.
19. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, Henshaw K, McGonagle D, Emery P. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2993-9.
20. Vital EM, Rawstron AC, Dass S, et al. Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell depletion. *Arthritis Rheum* 2011;63:603-8.
21. Vital EM, Dass S, Rawstron AC, et al. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: predictors and outcome of re-treatment. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1273-9.
22. Brezinschek HP, Rainer F, Brickmann K, Graninger WB. B lymphocyte-typing for prediction of clinical response to rituximab. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R161.
23. Haraoui B, Bokarewa M, Kallmeyer I, Bykerk VP, RESET Investigators. Safety and effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis following an inadequate response to 1 prior tumor necrosis factor inhibitor: the RESET Trial. *J Rheumatol* 2011;38:2548-56.
24. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol* 2010;37:917-27.