

Biyolojik tedaviler

Biological treatments

Elif Er Gülbezer¹, Gökhan Keser²

¹Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romaloji Bölümü, Zonguldak;

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

Özet

Biyolojik tedaviler, hastalık gelişim sürecinde rol alan immün veya genetik mediyatörlerden birini özgün olarak hedef alan ilaçlardır. Üretimleri yüksek teknoloji gerektiren ve maliyetleri oldukça fazla olan biyolojik tedavi ajanlarının sayıları ve çeşitleri sürekli artmaktadır. Romatolojide kullanılan biyolojik ajanların başlıcaları; anti-TNF inhibitörleri, IL-1β inhibitörleri, IL-6R inhibitörü tosilizumab, B hücre delesiyonu yapan rituksimab ve T hücre ko-stimülasyon inhibitörü olan abatacepttir. Bunlar yanında kullanıma yeni giren veya girmek üzere olan biyolojik ajanlar da mevcuttur. Romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriyatik artrit, juvenil idiyopatik artrit, ailesel Akdeniz ateşi, erişkin Still hastalığı ve ANCA ilişkili sistemik vaskülitler gibi farklı hastalık gruplarında, özellikle konvansiyonel tedavilere dirençli hastalarda, önemli tedavi alternatifi oluşturmaktadırlar.

Anahtar sözcükler: Biyolojik tedavi, anti-TNF, tosilizumab, rituksimab, abatacept

Summary

Biological treatments are the medications which specifically target one of the immunological or genetic mediators involved in the pathogenesis of a disease. The number and spectrum of biological agents, which require advanced technology and cost highly, are constantly increasing. The biological agents that are commonly used in rheumatology include anti-TNF inhibitors, IL-1β inhibitors, tocilizumab which inhibits IL-6R, rituximab RTX which depletes B cells and abatacept which is a T cell co-stimulation inhibitor. Besides, there are also new biological agents to be used in the near future. They constitute an important treatment alternative for the disease groups such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, juvenile idiopathic arthritis, familial Mediterranean fever, adult Still's disease and ANCA-associated systemic vasculitis, especially for the patients who are resistant to conventional therapies.

Keywords: Biological treatment, anti-TNF, tocilizumab, rituximab, abatacept

Romatolojide "Biyolojik Tedavi" Kavramı

Otoimmün veya otoinflamatuvar doğada bir sistemik romatolojik hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmese de, immün patogenezi net olarak anlaşılmış ise, patogeneзде önemli olan bazı proteinlerin veya hücrelerin bloke edilerek sistemik inflamasyonun ve sonuçta hastalık aktivitesinin baskılanması mümkündür. Bu prensiple genetik mühendislik ve benzeri yüksek teknolojilerin kullanıldığı biyolojik sistemler aracılığıyla geliştirilen moleküllerin kul-

lanıldığı tedaviye "*biyolojik tedavi*" denir. Üretimleri yüksek teknoloji gerektiren ve maliyetleri oldukça fazla olan biyolojik tedavi ajanlarının romatolojide kullanılanlarının sayıları ve çeşitleri sürekli artmaktadır. Biyolojik tedavi ajanları, yüksek maliyetleri yanında, bazı potansiyel yan etki riskleri de taşıdıkları için, endikasyon aldıkları romatolojik hastalıklarda tüm olgularda değil, sadece standart tedavilere yanıtız bazı hastaların tedavisinde kullanılmaktadır.^[1,2] Aslında "*biyolojik ürün*" ifadesi bu yazının ana ko-

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Elif Er Gülbezer. Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romaloji Bölümü, Zonguldak.
e-posta: dr.erelif@gmail.com

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

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.17.92400
Karekod / QR code:



nusu olan terapötik proteinler dışında, aşılı, IVIG (intra-venöz immünoglobulin) gibi kan ürünlerini ve hücre ve gen terapilerini de kapsamaktadır.

Biyolojik tedavi ajanları etkilerini nasıl göstermektedir?

Biyolojik tedavi ajanlarının en önemli özelliği immün sistemin tamamını değil, “nokta atışı” yaparak hastalık patogenezinde önemli olan ve hedeflenen özel bir kısmını bloke etmeleridir. Günümüzde romatolojide kullanılan biyolojik tedavi ajanları etkilerini başlıca üç mekanizmadan birisi ile gösterir:

- İlgili hastalığın patogenezinde önemli yeri olan bir sitokin etkisi bloke edilebilir. Örneğin tümör nekrotizan faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-1 β veya IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerden bir tanesi hedef alınabilir. Günümüzde bu mekanizmayla etki gösteren çeşitli biyolojik ajanlar vardır. Özetle infliximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab (GOL), sertolizumab (CZP) ve etanersept (ETA) TNF- α inhibisyonu yapan biyolojik tedavi ajanlarıdır.^[3,4] Anakinra, kanakinumab ve rilonasept ise IL-1 β inhibisyonu yapan biyolojik tedavi ajanlarıdır.^[5] Diğer yandan, tosilizumab (TCZ) IL-6 reseptörü (IL-6R) üzerinden IL-6 inhibisyonu yaparak etkili olan bir biyolojik ajandır.^[6]
- B lenfositleri hedef alarak ve bu hücreleri devre dışı bırakarak uygunsuz immün yanıt baskılanabilir. Örneğin B hücre yüzeyinde bulunan CD20 molekülüne karşı geliştirilen bir monoklonal antikor olan rituksimab (RTX), B hücre delesiyonu yapan bir biyolojik ajandır.^[7]
- T lenfositlerde delesiyoona neden olmaksızın, T lenfosit aktivasyonunda görevli ko-stimülasyon hedef alınarak T hücre aktivasyonu ve sonuçta uygunsuz immün yanıt baskılanabilir. Abatasept (ABA), bu mekanizmayla etkili olan bir biyolojik ajandır.^[8]

Biyolojik ajanlar hangi mekanizmalarla sitokin inhibisyonu yapabilir?

Sitokin inhibisyonunda farklı yöntemler kullanılabilir:

- Belirli bir sitokine karşı monoklonal antikor oluşturulabilir. Bu şekilde oluşturulan moleküllerin sonunda, “*monoclonal antibody*” ifadesinin kısaltması olan “*mab*” eki bulunur. Yukarıda adları geçen IFX, ADA, GOL ve CZP doğrudan TNF- α 'ya bağlanarak etkisini inhibe eden monoklonal antikor yapısında biyolojik tedavi ajanlarıdır.^[9] IL-1 β 'ya bağlanarak etkisini inhibe eden kanakinumab ve IL-17A'ya bağlanarak etkisini inhibe eden sekukinumab da monoklonal antikor yapısında biyolojik tedavi ajanlarıdır.^[5,10]
- Belirli bir sitokin etkisini göstermek için bağlanacağı reseptörlerine karşı monoklonal antikor oluşturulabi-

lidir. Bunun en klasik örneği TCZ olup, IL-6'nın hem membrana bağlı hem de çözümlü reseptörlerine karşı oluşturulmuş bir monoklonal antikordur. IL-6'nın kendisine bağlanmadığı halde, reseptörüne bağlandığı için IL-6 etkisini güçlü bir şekilde inhibe etmiş olur.^[6]

- Belirli bir sitokin fizyolojik reseptörüyle tamamen aynı yapıda olan bir reseptör füzyon proteini ortama verilerek, ilgili sitokin gerçek reseptörüne bağlanması önlenir. Ortamdaki reseptör füzyon proteinine bağlanan sitokin etkisini gösteremeyecek ve dolayısıyla ilgili sitokin aktivitesi inhibe olmuş olacaktır. Bu yapıdaki biyolojik ajan moleküllerinin sonunda “*receptor*” kelimesinden alıntı olarak “*sept*” kısaltması kullanılır. Örneğin ETA TNF- α ve TNF- β inhibisyonunda kullanılan bir reseptör füzyon proteindir. Rilonasept ise, IL-1 inhibisyonunda kullanılan bir reseptör füzyon proteindir.^[5,9]
- IL-1 β gibi bazı sitokinlerin zaten doğal inhibitörleri vardır. Bu doğal inhibitörlerin rekombinan formları, ilgili sitokin inhibisyonu için kullanılabilir. Bunun en tipik örneği aşağıda ayrıntılı olarak tartışılan ve IL-1 β inhibisyonu yapan anakinradır.^[5]

Hangi biyolojik tedavi ajanları hangi romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılabilir?

- Anti-TNF ajanlar romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psoriyatik artrit (PsA) ve juvenil idiyopatik artrit (JIA) gibi çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.^[11-14]
- IL-1 β inhibisyonu yapan biyolojik tedavi ajanları başlıca ailesel Akdeniz ateşi (FMF) gibi otoinflamatuvar hastalıkların ve bazı JİA olgularının tedavisinde kullanılmaktadır.^[5]
- IL-6 inhibisyonu yapan TCZ başlıca RA tedavisinde ve JIA'nın sistemik ve poliartiküler formlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Erişkin Still hastalığı ve Castleman hastalığının tedavisinde de etkin olduğu gösterilmiştir.^[6]
- B hücre aracılı tedavilerin prototipi sayılan RTX romatolojide özellikle RA tedavisinde ve ANCA ilişkili sistemik vaskülitlerin tedavisinde kullanılmaktadır.^[7]
- T hücre ko-stimülasyon inhibitörü olan abatasept başlıca RA tedavisinde kullanılmaktadır.^[8]

Romatolojide biyolojik tedavi ajanlarına bu şekilde bir giriş yaptıktan sonra, sırasıyla TNF, IL-1 ve IL-6 sitokin inhibisyonu yapan biyolojik tedavi ajanları hakkında bilgi verilecektir. Bunların ardından, B hücre aracılı, sonra da T hücre aracılı biyolojik tedavi ajanları üzerinde durulacaktır. Yazının sonunda, ufukta görünen yeni sitokin inhibisyonu aracılı tedavi ajanlarından da kısaca bahsedilecektir.

Tümör Nekrotizan Faktör İnhibitörleri

TNF immün savunmada düzenleyici rolü olan, fakat bozulmuş ve aşırı üretiminin sistemik inflamasyona ciddi katkı yaptığı bir proinflamatuvar sitokindir. **TNF- α** ve **TNF- β (lenfotoksin- α)** olmak üzere, başlıca iki tipi vardır. TNF- α RA, AS, PsA, Crohn hastalığı ve daha birçok sistemik otoimmün hastalığın patogeneğinde kilit rol oynar. Dolayısıyla anti-TNF ajanlar bu hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılabilir.^[4,11-14] Gerçekten de, çeşitli anti-TNF ajanların bu hastalıklarda etkinliği ve güvenliliği çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, anti-TNF ajanların romatoloji pratiğindeki başarısının, diğer biyolojik tedavilere öncülük ettiği ve teşvik edici olduğu söylenebilir.^[4]

Tablo 1'de TNF- α 'nın biyolojik etkileri özetlenmiştir.^[4] Bu tabloda bahsedilen biyolojik etkilerin inhibe edilmesi, anti-TNF tedavi ile ulaşılan sonuçların çoğunu açıklar. Örneğin, dolaşan kanda lenfosit sayısının artışı, adezyon molekül inhibisyonu nedeniyle lenfositlerin inflamasyon alanına göç edemeyişleriyle açıklanır. Nötrofil sayısının azalması ise, TNF inhibisyonu sonucunda GM-CSF (granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör) baskılanması ile açıklanır. Artritli eklemde şişliğin hızla gerilemesi, TNF inhibisyonu sonucunda VEGF (vasküler endotel büyüme faktörü) baskılanması ile açıklanır. Çünkü VEGF inhibisyonu ödem ve kapiller sızıntıyı azaltır. Akut faz yanıtlarında düşmenin nedeni, TNF inhibisyonu yanında, diğer proinflamatuvar sitokinlerin de hızlı inhibisyonu sonucudur. B hücrelerinde inhibisyon romatoid faktör ve siklik sitrulinize peptid antikor düzeylerinde düşmeye katkıda bulunur. RA'da artmış kardiyovasküler olay sıklığını azaltmaları da, sistemik inflamasyonu geriletmeleriyle doğrudan ilişkilidir.^[4]

TNF ve TNF reseptörleri hakkında genel bilgiler^[4,9]

- TNF ve TNF reseptörleri (TNFR'ler), FAS ligand/Fas ve CD40 ligand/CD40 ile birlikte, hücre aktivasyonu ve apoptozu düzenleyen bir ailenin üyeleridir.
- TNF- α 'nın membrana bağlı (tmTNF) ve çözünür (sTNF) olmak üzere iki farklı tipi vardır.
- TNF- α üreten hücreler başlıca monosit ve makrofajlar olmakla birlikte, B ve T hücreleri, mast hücreleri ve fibroblastlar da TNF- α sentezleyebilir.
- TNF- α hücre içinde sentezlenir ve hücre membranındaki yerini alarak TmTNF'yi oluşturur. TACE olarak bilinen TNF- α dönüştürücü enzimin etkisiyle, tmTNF'den biyolojik olarak aktif sTNF- α oluşur.
- TNFR'ler de iki tiptir: p55 olarak bilinen TNF-R1 ve p75 olarak bilinen TNF-R2.
- p55 birçok hücrenin yüzeyinde yaygın olarak bulunurken, p75 hematopoetik ve endotel hücre yüzeyle-

Tablo 1. TNF- α 'nın biyolojik etkileri.

- Adezyon moleküllerinin sunumu (E-selektin ve ICAM-1 gibi)
- Diğer proinflamatuvar sitokinlerin sentezi (IL-1, IL-6, GM-CSF)
- Kemokinlerin sentezi (RANTES, IL-8, MIP-1 gibi)
- T hücresi, B hücresi ve makrofajların uyarılması
- Regülatuvar T hücrelerinin inhibisyonu
- Matriks metaloproteinaz enzim indüksiyonu
- RANK ligand (RANK-L) sunumunun artması
- Apoptoz indüksiyonu
- Anti-viral ve anti-tümör etkiler

rinde çok daha fazla miktarda bulunur. Ancak TNFR'ler eritrositlerde bulunmaz;

- sTNF başlıca p55'e bağlanır; p75 bağlantısı zayıftır; tmTNF ise hem p55, hem de p75'e bağlanır. Bunun anlamı şudur: Anti-TNF ajan sTNF'ye ek olarak, tmTNF'ye de bağlanırsa, ekstra p75 blokajı üzerinden daha güçlü bir TNF inhibisyonu yapacaktır.
- Aslında p55 ve p75'in TNF- α bağlanması benzerdir; fark disosiyasyon kinetiklerindedir:
 - p55 bağlanması statiktir ve daha yavaş ayrılma nedeniyle geri dönüşümsüzdür.
 - p75 bağlanması ise daha dinamiktir ve daha kolay ayrılır.
- sTNF- α 'nın fizyolojik etkilerinin çoğu p55 üzerinden olurken, p75 daha çok "ligand passing" sürecinde görevlidir.
- TNF- α , p55'e bağlandığında inflamatuvar yanıtta önemli olan NF- κ B gibi transkripsiyon faktörleri, çeşitli protein kinazlar ve bazı proteazlar (kaspazlar dahil) aktive olur.
- Aslında hem p55, hem de p75'in hücre dışı kısımları vardır ve bunların koparak dolaşıma karışmaları sonucu oluşan çözünür TNFR'ler (sTNFR'ler), dolaşımdaki TNF- α 'ya bağlanarak etkisini göstermesine engel olur. Diğer bir anlatımla sTNF'ler doğal TNF- α inhibitörleri olarak görev görür.

TNF nasıl inhibe edilebilir?

TNF- α 'ya karşı monoklonal antikor oluşturulur veya ortama reseptör füzyon proteini verilerek, sTNFR'lerin etkisine benzer şekilde TNF inhibisyonu yapılabilir.

TNF inhibisyonu yapan tüm ajanlar farmakolojik olarak birbirleriyle aynı mıdır?^[4,15,16]

- Monoklonal yapıdaki ajanlar TNF- α 'yı bloke ederken, ETA ek olarak TNF- β 'yi de inhibe eder.
- IFX, ADA ve GOL isimli monoklonal yapıdaki anti-TNF'ler IgG1 antikorlarıdır; CZP ise Fc kısmı içer-

meyip, sadece IgG1'in Fab kısmının pegile edilmesiyle oluşmuştur. ETA ise IgG1 kısmı içeren reseptör füzyon proteindir (**Şekil 1**).

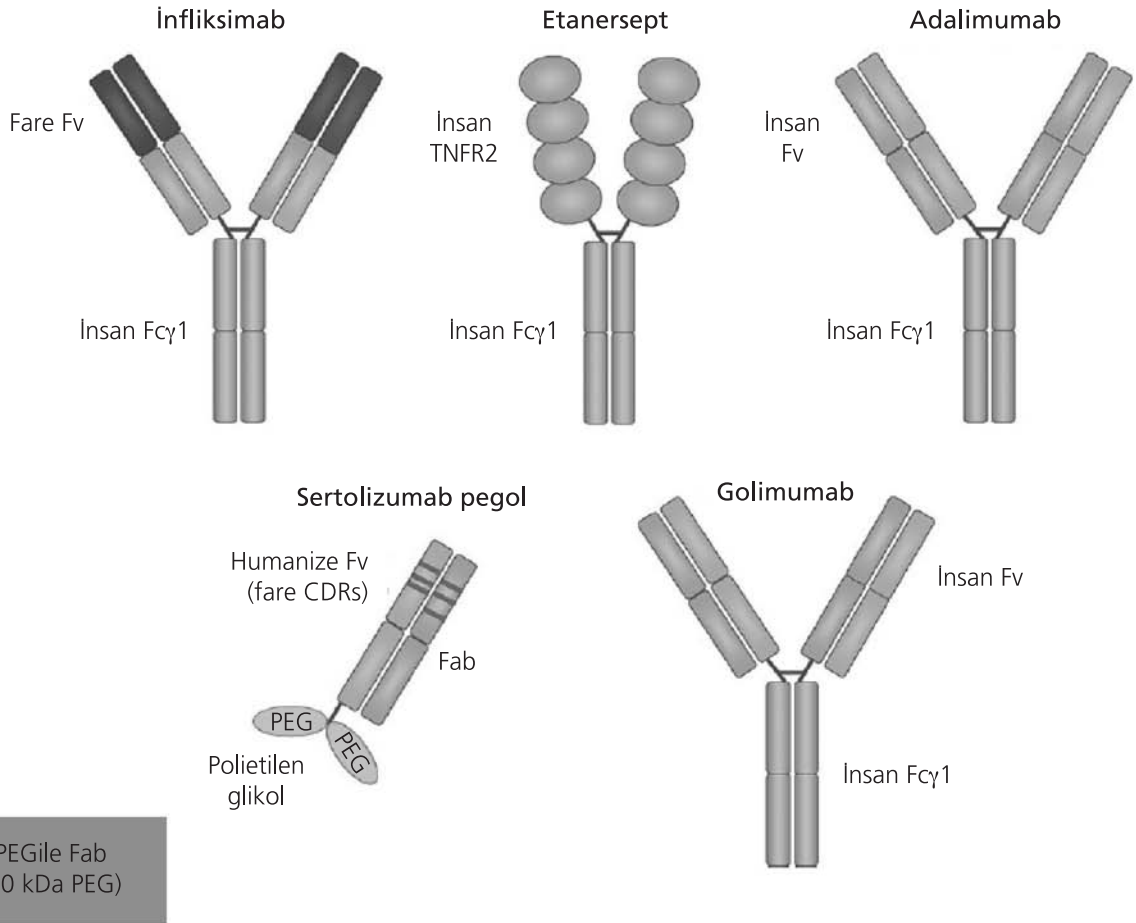
- Tüm anti-TNF ajanlar sTNF- α 'ya bağlanır; ancak tmTNF- α 'ya bağlanmada farklılıklar vardır:
 - Etanersept başlıca sTNF'ye bağlanır; tmTNF bağlanması zayıftır.
 - Monoklonal anti-TNF'ler ise hem sTNF, hem de tmTNF'ye bağlanırlar.
- Bu nedenle, monoklonal anti-TNF ajanlarında ekstra p75 blokajı ve sonuçta çok daha güçlü TNF inhibisyonu olur.
- Özellikle tmTNF'ye daha ön planda bağlanabilen monoklonal anti-TNF'ler, bu süreçte bağlandıkları hücreye ters sinyal de gönderirler. Ters sinyalizasyon sonucunda monosit örneğinde olduğu gibi, hücrenin TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve IL-1 β üretmesi de inhibe edilebilir. Bunun pratik önemi, bir anti-TNF ajanının, ortamdaki TNF- α 'nın blokajı dışında, ek olarak monositlerden yeni TNF- α

ve farklı bazı proinflamatuvar sitokinlerin üretimini de inhibe edebilmesidir. Ters sinyalizasyonun bir başka sonucu da, lenfosit ve monositlerde apoptoza ve nötrofillerde degranülasyona neden olabilmesidir.

- Özetle, monoklonal anti-TNF ajanlar ETA'dan daha güçlü TNF inhibisyonu yaparlar. Bunda, ters sinyal etkisiyle hem apoptoz, hem de daha güçlü anti-inflamatuvar etkinlik yapmalarının da katkısı vardır. Fakat burada vurgulanması gereken önemli bir konu vardır. Farmakolojik etkinlikte aralarında farklılık olmasına rağmen, RA, AS, PsA gibi romatolojik hastalıkların hiçbirisinde klinik etkinlik açısından herhangi bir anti-TNF ajanının diğerinden daha üstün olduğunu gösteren bir çalışma yoktur.^[4]

Etanersept (ETA)

1999'da RA tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk anti-TNF ajandır. İki tane p75 (TNFR2) reseptörünün IgG'nin Fc kısmıyla birleştirildiği, dimerik füzyon proteindir. Fc kısmı CH2, CH3 ve menteşe (hinge) bölgelerini de içerir. Hamster over hücrelerinde üretilmiştir ve mole-



PEGile Fab
(40 kDa PEG)

Şekil 1. Farklı anti-TNF ajanların moleküler yapıları.^[9]

kül ağırlığı 150 kDa'dur. Aynı anda iki tane birden TNF molekülüne bağlanabilir ve bunların gerçek reseptörlerine bağlanmasını önleyerek etkilerini inhibe etmiş olur. Monoklonal yapıdaki anti-TNF'ler sadece TNF- α 'yı inhibe ederken, ETA ek olarak TNF- β 'yi da inhibe eder. ETA ön planda sTNF inhibisyonu yapan, tmTNF inhibisyonu pek yapmayan bir ajandır. Bunun da etkisiyle, monoklonal anti-TNF ajanlardan farklı olarak, TNF sunan hücrelerde parçalanmaya veya apoptoza neden olmaz.^[4,9]

Erişkin RA olgularında ETA yarı ömrü 102 (\pm 30) saat olup, 4.1 gün ile 12.5 gün arasında değişen bir menzili vardır. İlaç klirensinin 4–8 yaş arası çocuklarda biraz azalabildiği bildirilmiştir. Haftada bir 50 mg alan ve haftada iki kere 25 mg alan RA hastaları arasında ilacın sabit kararlı serum konsantrasyonları benzer bulunmuştur. Dolaşımdan temizlenmesinin retikuloendotelial sistemde Fc reseptör bağlanması yoluyla olduğu düşünülmektedir. MTX'in ETA farmakokinetiği üzerine bir etkisi yoktur.^[4,9]

ETA erişkin dozu haftada bir 50 mg veya haftada iki kere 25 mg subkutan (SK) enjeksiyondur.^[4]

İnfliksımab (IFX)

İlk kez 1998'de Crohn hastalığı için ve ardından 1999'da RA tedavisi için onay almıştır. İnsan IgG1 κ sabit bölgesinin fare değişken bölgesi ile birleştirilmesiyle oluşmuş kimerik doğada monoklonal anti-TNF- α antikordur. cA2 için kodlanmış DNA klonu ile transfekte edilmiş fare miyelom hücre soyundan üretilmiştir. Hem sTNF, hem de TmTNF'ye yüksek afinite ile bağlanarak, in-vitro ve in-vivo TNF nötralizasyonu yapar. TNF sunan hücrelerde in-vitro ortamda antikor aracılı hücrel sitotoksisteye neden olur. Diğer monoklonal anti-TNF ajanlar gibi sadece TNF- α 'ya bağlanır; TNF- β 'ya bağlanamaz. 3–10 mg/kg dozlarında RA ve Crohn hastalarında medyan terminal yarı ömrü 8–9.5 gün (ortalama 210 saat) olarak ölçülmüştür. 3–20 mg/kg doz menzili lineer ve doz ile ilişkili farmakokinetik profil göstermiştir. MTX (7.5 mg/hafta) ile birlikte kullanıldığında IFX serum düzeyinin hafif daha yüksek olduğu gösterilmiştir. IFX tedavisi sırasında HACA olarak bilinen insan anti-kimerik antikorların geliştiği ve HACA'ların ilacın klirensini artırdığı ve serum düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.^[4]

IFX dozu RA için 3 mg/kg/gün; AS ve PsA için 5 mg/kg/gün olup, dozlar tedavinin sıfıncı, ikinci, altıncı haftasında ve sonra her 6–8 haftada bir infüzyonla verilir.^[4]

Adalimumab (ADA)

İlk kez Aralık 2002'de onay almıştır. "Faj display" teknolojisi ile üretilmiş, tamamen insan yapıda IgG1 monoklonal anti-TNF- α monoklonal antikorudur. Temizlenme yarı ömrü 10–20 gün (ortalama 14 gün) olup, günlük uygu-

lamada her iki haftada bir 40 mg SK enjeksiyon şeklinde verilir ve 131 (\pm 56) saat içinde maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır. Diğer monoklonal anti-TNF ajanlar gibi, hem sTNF, hem de tmTNF'yi bağlar; TNF- β 'ya ise bağlanmaz. Ortamda kompleman varlığında, TNF sunan hücrelerde parçalanmaya neden olur. MTX ile birlikte verilmesi, adalimumab klirensini %29–44 azaltır.^[4]

ADA erişkin dozu iki haftada bir 40 mg SK enjeksiyondur.^[4]

Golimumab (GOL)

İlk kez 2009'da RA, PsA ve AS tedavisinde onay almıştır. TNF ile immünize edilmiş transgenik farelerden, genetik mühendisliği kullanılarak insan IgG1 şeklinde üretilmiş ve sonuçta tamamen insan yapıda monoklonal antikordur. Aminoasit dizilimi insan "germline" IgG1 ile uyumludur. İnsan TNF- α için afinitesi ve nötralizasyon kapasitesi çok yüksektir. Afinitenin yüksek olmasının önemli bir nedeni in-vivo üretilmesidir. Hem sTNF- α hem de tmTNF- α 'ya bağlanabilir. GOL erişkin dozu ayda bir 50 mg SK enjeksiyondur.^[4]

Sertolizumab pegol (CZP)

Diğer monoklonal antikorlar gibi, hem sTNF- α , hem de tmTNF- α 'ya bağlanarak nötralize eder. Humanize bir monoklonal antikorun, rekombinan yapıda ve polietilen glikol ile pegilize edilmiş antijen bağlayıcı (Fab) fragmanıdır. Bu yeni molekül, tüm diğer anti-TNF ajanlardan farklı kılan iki temel özelliği vardır: Bu özellikler Fc kısmının olmaması ve molekülün pegilize olmasıdır. Bilindiği gibi immüoglobulinlerin (Ig) prototipi olarak kabul edebileceğimiz IgG molekülü, iki tane *Fab* (*fragment antigen binding*) ve bir tane *Fc* (*fragment crystallizable*) kısmından oluşur. Fab bölgelerinin görevi antijen bağlamaktır. Fc bölgesinin görevi ise kompleman proteinleri ile etkileşime girmektir. Fc bölgesi sayesinde, IgG çeşitli hücrelerdeki Fc reseptörlerine (FcR'ler) bağlanabilir. Diğer anti-TNF ajanların aksine, CZP'de Fc bölgesi bulunmaz. Bu nedenle in vitro ortamda komplemana bağımlı veya antikor bağımlı hücrel sitotoksisteye neden olmaz. Fc bölgesinin olmayışının CZP'ye sağladığı diğer bir potansiyel avantaj da, düşük immünojenisite potansiyelidir. Fc bölgesi olmadığı için, nötralizan veya non-nötralizan antikor gelişme olasılığının daha zayıf olduğu öne sürülmüştür.^[4,17,18]

Fc bölgesinin olmaması, aynı zamanda CZP'nin plazental transferini de oldukça azaltır. Bunun nedeni, Brambell reseptörü olarak ta bilinen neonatal Fc reseptörüne (FcRn) bağlanamayışdır.^[4,19]

CZP'nin diğer bir özelliği de, TNF molekülüne bivalan değil, monovalan bağlanmasıdır. Böylece, immün kompleks oluşumunu ve dolayısıyla nötrofil degranülasyonu ve süperoksit oluşumunu azaltır.^[3,4]

CZP'nin in-vitro ortamda insan TNF- α için afinitesi yüksektir; ortalama ayrışma sabiti olarak bilinen KD değeri diğer monoklonallerden daha düşüktür. CZP farmakokinetiği yaş, cinsiyet, ırk ve hafif renal yetmezlikten etkilenmemektedir. Bununla birlikte orta ve ileri düzey renal yetmezlik ve hepatik yetmezliğin CZP farmakokinetiği üzerindeki etkisiyle ilgili yeterli veri yoktur. Diğer anti-TNF ajanlara benzer şekilde, CZP'nin de MTX ile birlikte verilmesi durumunda anti-ilaç antikor sıklığının daha düşük olduğu ve CZP terapötik plazma düzeylerinin daha iyi korunduğu da gösterilmiştir.^[3,4]

CZP erişkin dozu sıfıncı, ikinci ve dördüncü haftada 400 mg ve sonra her iki haftada bir 200 mg SK enjeksiyondur.^[4,18]

Pegilasyon nedir? Pegilasyonun avantajları nelerdir?

“PEG” kısaltması, polietilen glikol kelimesinden köken alır. Suda çözünebilir ve suyu emerek şişen bir polimer olup, çok sayıda tekrarlayan “CH₂-O-CH₂” eter gruplarından oluşur. Söz konusu eter gruplarının sayısı moleküllerin ağırlığı belirler. Pegilasyon ise, PEG gruplarının kovalan bağlarla proteinlere bağlanması anlamına gelir. Pegilasyon CZP'nin renal klirensini azaltarak, dolaşımda kalış süresini ve sonuçta etkinliğini artırır. Zaten sertolizumab sadece tek bir Fab fragmanından oluşan küçük bir molekül olduğu için, pegile edilmediği takdirde, dolaşımda uzun süre kalması ve etkin olması beklenemezdi. Ayrıca pegilasyon CZP'nin iltihaplı bölgeye daha kolay ulaşmasını ve orada daha uzun süre kalmasını sağlar. Pegilasyonun mast hücrelerinde non-immün degranülasyonu da azalttığı ve bunun da enjeksiyon yeri reaksiyonlarının nadir olmasını açıklayabileceği düşünülmektedir.^[4,20-22]

Bir anti-TNF ajanın TNF molekülüne monovalan veya bivalan bağlanmasının bir önemi var mıdır?

Evet. CZP dışındaki anti-TNF ajanlar TNF molekülüne bivalan bağlanırlar ve sonuçta immün kompleks gelişimine neden olurlar. Oysa CZP sadece tek bir Fab fragmanından oluştuğu için, TNF molekülüne monovalan bağlanma gösterir ve diğerlerinden farklı olarak immün kompleks gelişimine neden olmaz. Böylece, nötrofil degranülasyonu ve reaktif oksijen radikal üretiminde artış gibi sekonder problemlerin de önüne geçilmiş olur.^[3,4,18]

Monoklonal anti-TNF ajanların farmakolojik olarak etanersepte göre daha güçlü TNF inhibisyonu yapmalarının avantaj ve dezavantajları var mıdır?

Aşağıda daha ayrıntılı tartışılacağı gibi, lokal kılavuzlara göre tarama yapılmadığı ve tedbir alınmadığı takdirde, tüberküloz (TB) gelişme yan etkisinin monoklonal anti-

TNF ajanlarında, ETA'ya göre biraz daha fazla olmasının nedeni budur. IFX gibi monoklonal anti-TNF ajanlarının makrofajlara ters sinyal göndermesi granülom yapısının bozulmasına neden olur. Bu durum sarkoidoz ve Crohn hastalığı gibi hastalıkların tedavisinde IFX'in daha etkin, fakat ETA'nın etkisiz olmasını açıklar. Fakat söz konusu granülom TB savunmasında görevli granülom olduğunda, bu kez IFX, ETA'ya göre daha yüksek TB riski taşıyabilmektedir. Üveitin eşlik ettiği AS olgusunda, ETA yerine, monoklonal anti-TNF ajanların tercih edilme gereksinimi de, üveit varlığında daha etkin TNF inhibisyonu gereksinimidir.^[4,12,23]

Niçin TNF- α inhibisyonu özellikle tüberküloz gibi granümatöz enfeksiyonlara yatkınlık yaratmaktadır?

TNF- α özellikle granülom oluşumunda ve idamesinde vazgeçilmez bir sitokin olduğu için, TNF- α eksikliğinde granümatöz enfeksiyonlar ve bunların prototipi sayılabilecek TB ön plana çıkmaktadır. Normalde TB basilleri ile karşılaşma sonrasında, pulmoner makrofajlar basilleri fagosite eder. Hedef, sitokin aracılı makrofaj aktivasyonu yardımıyla, fagosite edilen basillerin öldürülmesidir, fakat bu kolay bir şey değildir. Bu süreçte granülom oluşumu başlatılır. TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinler, ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin sunumunu ve ortamdaki kemokin düzeyini artırarak dolaşımdaki nötrofil ve monositlerin alveoler ve intersisyal alanlara göç etmesini uyarır. Granülom oluşumunda ve idamesinde önemli olan başlıca sitokinler TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-15 ve IL-1 β 'dir. TNF- α bir yandan da, lokal lenf bezlerindeki dendritik hücrelerin daha iyi antijen sunumu açısından olgunlaşmalarına katkıda bulunur. Olgunlaşmış dendritik hücrelerin antijen sunduğu efektor T hücreleri de, TNF- α ve IFN- γ üretir. Özellikle IFN- γ , basilleri fagosite etmiş makrofajların enzimatik aktivitesini uyararak basillerin daha etkin olarak öldürülmesine katkıda bulunur. Sonuç olarak konumuz olan TNF- α , IFN- γ 'nın da yardımıyla granülom yapısının şekillenmesinde ve idamesinde oldukça önemlidir. Granülom oluşumu, mikobakteriyel enfeksiyonların çok önemli bir özelliği olup fagositoz sonrasında, makrofaj içinde canlı kalan inatçı basilleri sınırlamak amaçlıdır. Yani, basillere karşı immün yanıt tamamen bakterisidal değildir; bakteriostatik yönü de vardır.^[24]

Anti-TNF tedavilerde görülebilen yan etkiler

TNF inhibisyonu yapan ajanlar RA, JIA, AS, PsA ve daha bir çok hastalığın tedavisinde bir çığır açmıştır ve aslında göreceli olarak güvenlidirler. Bununla birlikte bu ajanların yan etki potansiyelleri vardır ve bu yan etkiler **Tablo 2**'de özetlenmiştir.^[4] **Tablo 3**'te de, anti-TNF tedavilerin kullanılmasının sakıncalı olabileceği belli başlı

durumlar özetlenmiştir. Belli başlı yan etkilerden aşağıda madde madde bahsedilecektir:

- **İnfüzyon reaksiyonları:** IFX ile gelişen infüzyon reaksiyonu sıklığı klinik çalışmalarda daha yüksek bildirilse de, klinik uygulamada ciddi reaksiyonlar %1 civarındadır. İnfüzyon sırasında veya sonraki ilk iki saat içinde değişen derecelerde baş ağrısı, bulantı, kaşıntı, ürtiker, deri döküntüsü, üşüme titreme, taşikardi ve dispne görülebilir; hatta ciddi durumlarda anafilaktik reaksiyon gelişebilir. İnfüzyonun hızlı verilmesi bu riski artırır ve genelde infüzyon hızının azaltılması ile bu yan etki azaltılabilir. Hafif reaksiyonların önlenmesinde, infüzyon öncesinde parasetamol, antihistaminik ve kısa etkili kortikosteroid verilmesi işe yarayabilir. Eğer hastada HACA gelişmiş ise, infüzyon reaksiyonu gelişme riski daha da artar. IFX dozunun daha yüksek tutulmasının ve beraberinde MTX verilmesinin, immünojenisite sorununu azaltabildiği düşünülmektedir. Özellikle Crohn hastalığında, IFX tedavisine ara verilmesi ve tekrar başlanması reaksiyonları artırabildiği gözlenmiştir. IFX infüzyonlarının deneyimli personel tarafından yavaş olarak ve uygun müdahalenin yapılabileceği ortamlarda yapılması önerilir.^[4]
- **Subkutan enjeksiyon yeri reaksiyonları:** RA klinik çalışmalarında ADA ile %20 ve ETA ile %37 sıklığında bildirilmişse de, bu yan etki günlük uygulamada daha az görülür ve nadiren ilacın kesilmesini gerektirecek şiddettedir. Tedaviye başladıktan sonraki ilk 4–8 hafta içinde görülebilir. Genelde hafiftir ve yedi gün içinde geçer. TEMPO çalışmasında, tek başına ETA alan hastalara göre, ETA + MTX kombinasyonu alan hastalarda daha az enjeksiyon yeri reaksiyonu görülmüştür. Enjeksiyon yeri reaksiyonları bazen plasebo alan hastalarda da görülebilir; gerçekten de bir klinik çalışmada CZP grubunda %6.4, plasebo grubunda ise %6.5 sıklığında bulunmuştur. Hem CZP, hem de GOL çalışmalarında enjeksiyon yeri reaksiyonlarının %1.5 civarı olduğu ve hiçbir hastada ilacın kesilmesinin gerekmediği bildirilmiştir. Enjeksiyon yeri reaksiyonlarının GOL ve CZP ile daha az görüldüğü şeklinde gözlemler vardır. GOL için tampon solüsyonu olarak L histidin kullanımının ve enjekte edilen ilaç hacminin az olmasının bunda katkısı olabilir. Diğer yandan, CZP'nin bünyesinde bulunan PEG, non-immün aracılı mast hücre degranülasyonunu inhibe ettiği için, ortama saçılan inflamatuvar mediyatör miktarı daha az olmaktadır. CZP ile enjeksiyon yeri reaksiyonunun hafif olması bu şekilde açıklanmaktadır.^[4,18,21]
- **Enfeksiyonlar:** TNF- α , vücut savunmasında önemli bir proinflamatuvar sitokin olduğu için, anti-TNF tedavisi, özellikle hücre içi enfeksiyöz ajanlarla olan enfeksiyonlar daha belirgin olmakla birlikte, aslında her türlü

Tablo 2. TNF inhibitörü ajanlarla gözlenen yan etkiler.

Sık görülenler
<ul style="list-style-type: none">• Enjeksiyon yeri reaksiyonları• İnfüzyon reaksiyonları• Üst solunum yolu enfeksiyonları
Daha az görülen yan etkiler
<ul style="list-style-type: none">• Ciddi enfeksiyonlar• Mikobakteriyel enfeksiyonlar• Fungal enfeksiyonlar• Fırsatçı enfeksiyonlar• Viral enfeksiyonlar (herpes zoster, hepatit B)• Lenfoma ve maligniteler• Otoimmünite, otoantikorlar, lupus benzeri hastalık• Kalp yetmezliği• Sitopeniler• Demiyelinizan hastalıklar• Hepatotoksisite
Çok nadir veya belirsiz ilişki
<ul style="list-style-type: none">• Kilo artışı• Pulmoner fibroz• Astım• Erişkin respiratuvar distres sendromu• Granülomatöz akciğer hastalığı• Kolon perforasyonu• Vezikolik fistül• Parestezi• Nöropati• Konvülsiyon• Düşük ayak• Astenozoospermi• Glomerülo nefrit• Proliferatif lupus nefriti

enfeksiyona yatkınlık yaratmaktadır. Yukarıda da tartışıldığı gibi, TNF- α 'nın endotel hücre aktivasyonu, adezyon molekül sunumunun artırılması, inflamatuvar hücrelerin inflamasyon alanında toplanmasının kolaylaştırılması, prokoagülan etki ile enfeksiyon ajanının yayılma-

Tablo 3. TNF inhibitörü ajanların kullanımı için göreceli kontrendikasyonlar.^[4]

<ul style="list-style-type: none">• Sistemik lupus eritematozus• Demiyelinizan hastalıkları, multipl skleroz ve optik nörit• Aktif ve ciddi enfeksiyon• Tekrarlayıcı ve kronik enfeksiyon• Tedavi edilmemiş aktif veya latent mikobakteriyel enfeksiyonlar• Hepatit B enfeksiyonu• Konjestif kalp yetmezliği• Gebelik
--

sının önlenmesi ve granülom yapısının kuvvetlendirilmesi gibi, enfeksiyonlarla mücadeleyi kolaylaştıran çeşitli etkileri vardır. Sonuç olarak, anti-TNF tedavileri enfeksiyon yatkınlığı olması kaçınılmazdır. Görülebilen enfeksiyonların spektrumu oldukça geniştir. Üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, farenjit, bronşit ve idrar yolu enfeksiyonu gibi daha az ciddi enfeksiyonlar yanında, pnömoni, sellülit, septik artrit, eklem protez enfeksiyonları, apse, divertikülit, piyelonefrit ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonlar da görülebilir. Kontrollü klinik çalışmalarda dışlama kriterleri nedeniyle ko-morbiditeleri ve enfeksiyon yatkınlığı olan hastalar alınmadığı için, bazı klinik çalışmalarda anti-TNF ajan ile, plasebo veya aktif kontrol gruplarına göre ciddi enfeksiyon sıklığında artış görülmediği rapor edilmiştir. Bununla birlikte ATTRACT ve ASPIRE çalışmalarında ciddi enfeksiyon sıklığı IFX/MTX grubunda %5.4 ve sadece MTX grubunda %3.4 bildirilmiştir. IFX, ETA ve ADA ile yapılmış seçilmiş klinik çalışmaların dâhil edildiği bir meta-analizde, anti-TNF ajan alan hastalarda, kontrol gruplarına göre, ciddi enfeksiyonlar için havuzlanmış odds oranı 2 olarak bildirilmiştir. Diğer yandan, anti-TNF tedavisiyle inflamasyonun kontrol altına alınması sayesinde, immün sistemin toparladığı, Treg hücre fonksiyonlarının düzeldiği ve bunun da immün sistemin enfeksiyonlarla mücadelesini olumlu etkileyeceği de öne sürülmüştür.^[4,25] Anti-TNF ajanlara bağlı enfeksiyonlarla ilgili diğer bir gözlem de, tedaviye başladıktan sonraki ilk 6 ay içinde bu riskin en yüksek olduğu ve bu riskin zaman içinde azaldığıdır. Fakat bu gözlemden zaman içinde enfeksiyona yatkın hastaların ayıklanması, bu hastalarda ilacın kesilmesi ve izlemiden çıkmalarının da katkısı olabilir. Doğal olarak, anti-TNF ajanlar aktif enfeksiyon varlığında veya tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda kullanılmamalıdır. Romatizmal hastalık aktivitesi yüksek bile olsa, ciddi enfeksiyon yatkınlığı olan hastalarda anti-TNF tedavi vermeden önce, çok iyi bir “risk-yarar” oranı hesaplaması yapılmalıdır.^[4] Elektif majör cerrahiye gidecek hastalarda (örneğin eklem protez operasyonları gibi), anti-TNF ajanların en az bir doz süresi (ADA için 14 gün, ETA için bir hafta, IFX için 6–8 hafta) öncesinden kesilmesini öneren yazarlar vardır. Bu öneri kanıta dayalı olmasa da, uzman görüşünü yansıtmaktadır ve bizim de fikrimiz aynı yöndedir.^[4]

- **Tüberküloz:** Yukarıda ayrı bir bölümde tartışıldığı gibi, anti-TNF ajanlar TB’ye yatkınlık yaratmaktadır. Bu yatkınlık monoklonal anti-TNF ajanlarda daha fazla olmakla birlikte, tüm anti-TNF tedavilerin ortak özelliğidir. TB gelişimi tedavinin erken döneminde olabilmektedir ve klasik pulmoner TB dışında ekstrapulmoner TB da görülebilir. Anti-TNF tedavisi sırasında TB riskini azaltmak için, bizim ülkemiz de dahil, bir çok ülke

lokal tedavi öncesi tarama kılavuzları geliştirmiştir. Anti-TNF tedaviye aday hastalar, bu kılavuzlara uygun bir şekilde taranır ve sadece uygun hastalar, gerekli önlemler alınarak tedaviye alınırsa TB komplikasyonu riski belirgin bir şekilde azalmaktadır.^[4,26-29] Ülkemizde ilk kılavuz göğüs hastalıkları ve TB uzmanlarının da katılımıyla 2002 yılında yayınlanmış ve bu kılavuz Mayıs 2005’te revize edilmiştir. Türk Romatoloji Derneği ve Türk Toraks Derneği işbirliğiyle bu kılavuz önümüzdeki aylarda tekrar güncellenme aşamasındadır. Bu kılavuzda anti-TNF tedavisi başlanacak hastalarda latent TB açısından taramanın nasıl yapılacağı ve hangi durumlarda ve nasıl TB profilaksisi verileceği karara bağlanmıştır. Özetle aktif TB olan hastalara anti-TNF tedavisi verilemez. Tüberkülin deri testi (TDT) 5 mm altında olan ve/veya interferon gama aracılı testi (IGRA) negatif olan hastalara izoniyazid (INH) profilaksisine gerek olmadan ilaç başlanabilir. TDT 5 mm ve üzeri çıkan ve/veya IGRA pozitif olanlarda latent TB olduğu kabul edilir ve anti-TNF tedavisinin bir ay öncesinden başlanarak, 9 ay süreli INH profilaktik tedavisi verilir. Hastalar yakından izlenir.^[30]

- **Diğer fırsatçı enfeksiyonlar:** Bu grupta *Mycobacterium avium intracellulare* gibi atipik mikobakteriler, histoplazmozis, pnömosistozis, aspergilloz, coccidiomycosis, sporotrikozis, nokardiyozis, listeriyozis gibi fungal ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar ve sitomegalovirüs ve herpes zoster gibi viral enfeksiyonlar akla gelmektedir. Anti-TNF tedavisi alan hastalar, çiğ etle bulaşabilecek paraziter hastalıklar açısından, etli çiğ köfte, çiğ salam, sucuk ve sosis yememeleri konusunda uyarılmalıdır.^[4]
- **Malignteler:** Toplum kökenli çalışmalarda zaten RA olgularında lenfoma (özellikle non-Hodgkin) görülme sıklığında hafif (2–3 kat) bir artış olduğu gösterilmiştir. Hasta yaşı ve inflamatuvar aktivite arttıkça bu riskin arttığı düşünülmektedir. Anti-TNF ilaç alan bazı RA olgularında tedavinin ilk 6–24 ayında daha fazla olmak üzere, özellikle diffüz büyük B hücreli non-Hodgkin lenfoma görülebilmektedir. Anti-TNF alan RA olgularında lenfoma gelişme riskinin artmış olduğunu bildiren bazı çalışmalar olsa da, genel görüş anti-TNF alan veya sadece temel etkili ilaç alan RA grupları arasında lenfoma görülme sıklığı açısından anlamlı fark olmadığı yönündedir. Anti-TNF alan RA olgularının genelde tedaviye dirençli ve daha ağır hastalık aktiviteli RA olguları olduğu ve lenfoma gelişimini belirlemede anti-TNF ilaçtan ziyade, RA aktivitesinin daha önemli olduğu da unutulmamalıdır.^[4,31,32] Soruna genel malignite eğilimi açısından bakıldığında, yeni bir sistematik literatür derlemesi ve meta-analizde, anti-TNF alınırsa veya alınmasın, RA olgularında altı çalışmadan elde edilen ha-

vuzlanmış malignite riski 0.94 (%95 CI, 0.84–1.05) olarak hesaplanmıştır. Anti-TNF ilaç kullanım süresindeki artışın malignite gelişme riskini artırmadığı da bildirilmiştir. Eski malignite riski olan RA olgularında yeni veya nüks malignite riskinin daha yüksek olduğu, ancak anti-TNF tedavinin bunu daha fazla artırmadığı da bildirilmiştir. Fakat farklı sonuç veren çalışma ve metaanalizler de vardır. Örneğin monoklonal anti-TNF ajanlarla malignite riskinin arttığı ve daha yüksek anti-TNF dozlarında bu riskin daha da arttığı da bildirilmiştir. ANCA ilişkili vaskülitlerde yapılan 180 hastalık ve 9 aylık bir çalışmada, plasebo grubunda hiç rastlanmaz iken, ETA kullanan hasta grubunda 6 hastada solid malignite çıkması, bu hastaların geçmişte siklofosfamid tedavisi almalarıyla da açıklanmaya çalışılmıştır. Sonuç olarak, en azından bazı yüksek riskli hasta gruplarında, anti-TNF kullanımında solid tümör gelişme riskinin artabileceği varsayımı yapılmıştır.^[4,31,32] Bu arada son dönemde bazı çalışma sonuçları, anti-TNF tedavi alan hastalarda non-melanom deri kanseri riskinin anlamlı olarak arttığını göstermiştir: göreceli risk 1.45 (CI, 1.15–1.85). Bu nedenle birçok romatolog tedavi başında ve yılda bir kapsamlı deri muayenesi istemektedir.^[4,31,32]

- **İmmünojenisite:** Son dönemde oldukça popüler olan, fakat tartışmalı bir konudur. Tamamen insan kökenli bile olsa, anti-TNF ajanlara karşı zaman içinde ilaç-antikorları gelişebilmektedir. Bu antikorlar “nötraliz eden” veya “nötralize-etmeyen” şekilde olabilir. İlacın fonksiyonunu bozabilir veya immün kompleks gelişimine neden olarak klirensini hızlandırabilir ve sonuçta etkinliğini azaltabilir. RA olgularında anti-TNF ajan ile birlikte verilen MTX’in bu immünojeniteyi azaltabildiği bildirilmiştir. İmmünojenisitenin RA olgularına göre, AS olgularında daha az olabileceği düşünülmektedir. Ancak bunda, en azından IFX için, AS tedavisinde daha yüksek dozların kullanılmasının da katkısı olabilir. Reseptör füzyon proteini olan ETA’da ve Fc reseptörü olmayan CTZ’de immünojenisitenin daha az olduğu öne sürülmektedir. Anti-ilac antikorların bakılmasında metodolojinin sorunlu ve zor olması da, merak edilen bazı soruların güvenilir bir şekilde yanıtlanmasını zorlaştırmaktadır. Zaten bu nedenle, araştırma amaçlı dışında, anti-TNF alan hastalarda rutin anti-ilac antikorlarının bakılması önerilmemektedir.^[4,21,33–35]
- **Otoimmün yan etkiler:** Yaklaşık %40 olguda anti-nükleer antikor pozitifliği gelişir ve süre uzadıkça bu sıklık artar. Temel mekanizma normalde TNF’nin inhibe ettiği IL-10 ve IFN- α düzeylerindeki artıştır. Her iki sitokin de B hücrelerini uyarır. Anti-TNF alan RA olgularında dsDNA antikor gelişme sıklığı da %5–10 olarak bulunmuştur. Ancak ilaca bağlı lupus gelişme sıklığı nadir olup %0.2–0.4’tür. Anti-TNF

tedavisi sırasında bu otoantikorlara düzenli bakılması önerilmez. Ancak bu otoantikor pozitifliğine eşlik edebilen lupus deri bulguları, küçük ve büyük eklem-leri tutan poliartrit, ateş, serozit veya sitopeni varlığında ilaca bağlı lupus düşünülmelidir. Anti-TNF ilacın kesilmesiyle tablonun düzelmesi beklenir.^[4]

- **Demiyelinizan sendromlar:** Anti-TNF tedavisi sırasında demiyelinizan hastalıklar ilk kez ortaya çıkabilir veya alevlenebilir. Bu bağlamda multipl skleroz, optik nörit, ensefalit, miyelit, Guillain-Barre sendromu, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, transvers miyelit, konvülsiyon ve lökoensefalopati akla gelmelidir. Öyküde bu ve benzeri sorunları olan hastalarda anti-TNF ajanların kullanılması genel olarak sakıncalıdır.^[4]
- **Konjestif kalp yetmezliği:** Kalp yetmezliği ve kardiyak kaşeksi olan hastalarda TNF düzeylerinin yüksek olması ve TNF’nin kalp kası üzerinde negatif inotrop etkiyle miyozit disfonksiyonuna neden olması nedeniyle, kalp yetmezliği olan hastalarda anti-TNF tedavisi denenmiş, ancak başarısız olmuştur. IFX ve ETA ile yapılan çalışmalarda kalp yetmezliğinin daha da kötüleştiği görülmüş ve çalışmalar sonlandırılmıştır. Ancak, RA tedavisinde kullanılan anti-TNF ajanlarla kardiyak bir sorun yaşanmamıştır. Bunun anlamı şudur: anti-TNF ajanlar kalp yetmezliği olan hastalarda sakıncalıdır; fakat kardiyak sorunu olmayan hastalarda ise yetmezliğe neden olmaları pek beklenmez.^[4]
- **Sitopeniler:** Nadir de olsa, anti-TNF tedavinin ilk haftalarında pansitopeni ve aplastik anemi gelişen olgular bildirilmiştir. Özellikle ateş, solukluk, boğaz ağrısı ve kanama gibi durumlarda, klinisyenin bu olasılığı akılda tutması ve anti-TNF alan hastalarda 3–6 ay aralarla düzenli kan sayımları yapılması önerilir.^[4]
- **Hepatotoksisite:** Transaminazlarda yükseklik ve hepatik yetmezlik nadir görülebilen yan etkilerdir. Önceden farkedilmemiş kronik HBV enfeksiyonunun alevlenmesi, anti-TNF yanında verilen MTX, INH gibi ilaçlar, alkol kullanımı ve enfeksiyon gibi olasılıklar akılda tutulmalıdır. Anti-TNF tedavisi alan hastalarda, karaciğer testlerinin 3–6 ayda bir bakılması bu nadir yan etkiyi erken farketmeyi sağlayabilir. Monoklonal doğadaki anti-TNF ajanlarla, ters sinyalizasyon ve hepatositlerde apoptoz üzerinden, karaciğer yan etkilerinin biraz daha sık görülebileceği de bildirilmiştir.^[4]
- **Kutanöz reaksiyonlar:** Bu gruptaki en dikkat çekici yan etki psoriyatik deri plaklarıdır. Bir çalışmada, BSRBR kayıt kütüğündeki anti-TNF tedavisi alan 9826 ağır RA olgusunun 25 tanesinde psoriasis ortaya çıktığı bildirilmiştir. Oysa klasik DMARD tedavisi alan 2880 olguda hiç psoriasis bildirilmemiştir. Anti-TNF tedavi sırasında, nadir de olsa psoriasis gelişmesinin tam ne-

deni bilinmese de, TNF'nin plazmasitoid dendritik hücre oluşumunu ve bu hücrelerin IFN- α salınımını baskınladığı ve TNF inhibisyonu sonucunda bu baskılanmanın ortadan kalktığı ve düzeyi artan plazmasitoid dendritik hücre kökenli IFN- α 'nın psoriyatik deri lezyon oluşumuna neden olabildiği öne sürülmüştür.^[4,36,37]

Gebelik ve laktasyonda anti-TNF ajanlar kullanılabilir mi?

Anti-TNF ajanların FDA gebelik risk kategorisi B'dir. Her geçen gün, gebelikte sorunsuz bir şekilde anti-TNF ajanları kullanan olgular bildirilse de, günümüzde henüz bu ilaçların gebelikte mutlak güvenli olduğunu söylemek için erkendir. İmmünglobulinler neonatal FcRn'ye (Brambell reseptörü) bağlanarak plasentayı geçebilirler. Neonatal FcRn her dört IgG alt grubunun da, Fc kısmının CH2 ve CH3'lerine bağlanarak, plasentaya geçişi sağlar. Tüm Ig'ler içinde, üçüncü trimesterde plasentaya en fazla geçen ve umbilikal venöz kanda en fazla bulunan IgG1 alt grubudur ve yenidoğana geçen IgG'nin yarı ömrü, annedekinden daha uzundur.^[38,39] Tüm anti-TNF ajanlar içinde, CZP'de Fc grubu olmadığı için plasental transfer beklenmez veya ihmal edilebilir düzeydedir. Eldeki sınırlı sayıda ki bazı klinik çalışma sonuçları da, CZP'nin fetüse plasental transferinin çok düşük olduğunu göstermiştir. Retrospektif gözlemlerde de, CZP ile gebelik deneyimlerinin iyi olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, henüz CZP'nin gebelikte kullanılmasını önermek için yeterli veri yoktur. Benzer şekilde, laktasyonda anti-TNF ajan kullanımının bebeğe riskinin ihmal edilebilir düzeyde olduğu düşünülmesine karşılık, yine de laktasyonda güvenli olduğu da henüz gösterilememiştir.^[4,19,40,41]

HBV veya HCV pozitif olgularda anti-TNF ajan kullanımı

Anti-TNF tedavisi başlanacak tüm hastalarda HBV ve HCV serolojisi bakılmalıdır. HCV pozitif bir olguda anti-TNF ajan kullanılması mutlaka gerekliyse, ETA tercih edilebilir. Buna karşılık HBV pozitif bir olguda sadece uygun antiviral tedavi eşliğinde anti-TNF ajan verilmesi ve hastanın yakından izlenmesi önerilir. Eğer antiviral tedavi verilemiyorsa veya yan etkiler nedeniyle hasta tolere edemiyorsa, anti-TNF kullanılmamalıdır. Child-Pugh Klas B veya daha yüksek riskli olgularda da anti-TNF ajan kullanılmamalıdır.^[4,40,41]

Malignite öyküsü olan hastalarda anti-TNF ajanların kullanımı

Kişisel görüşümüz, özellikle diğer biyolojik ajan seçeneklerinin bulunduğu RA olgularında, anti-TNF dışı seçeneklerin kullanılmalıdır. Ancak AS olgularında, biyolojik tedavi endikasyonu olduğunda, günümüzde anti-TNF

dışı seçeneklerin olmaması sıkıntı vericidir. Bu konudaki öneriler aşağıda özetlenmiştir.^[4,40,41]

- Solid organ tümörü veya non-melanom deri kanseri tedavisi görmüş ve 5 yıldan uzun süredir sorun (nüks) yoksa, herhangi bir anti-TNF ajan kullanılabilir.
- Aşağıdaki durumlarda, anti-TNF ajan kullanımı önerilmez; mutlaka bir biyolojik ajan kullanılması gerekiyorsa RTX önerilebilir.
 - Son 5 yıl içinde solid organ tümörü tanı ve tedavisi
 - Son 5 yıl içinde non-melanom deri kanseri tedavisi
 - Öyküde melanom deri kanseri tanı ve tedavisi
 - Öyküde lenfoproliferatif malignite olması

Bu yazının kaleme alındığı Ağustos 2017 itibarıyla ülkemizde birisi biyobenzer olmak üzere beş gruptan toplam 6 tane anti-TNF biyolojik ajan bulunmaktadır: infliksimab (Remicade®, Remsima®), etanersept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), golimumab (Simponi®) ve sertolizumab pegol (Cimzia®).

İnterlökin-1 inhibitörleri

IL-1 ailesi, ligand ve reseptörleri hakkında genel bilgiler^[5]

IL-1 ailesinde IL-1 α , IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) olmak üzere üç ligand vardır.

- IL-1 α ve IL-1 β inflamatuvar yanıtta kritik rolü olan agonistik aktiviteli ligandlardır.
- İkisi de önce propeptid olarak salınırlar ve sonra olgun forma dönüşürler.
- Pro-IL-1 β biyolojik olarak inaktiftir ve IL-1 β 'ya dönüşünce aktif hale gelir
- Pro-IL-1 α aktiftir; fakat dönüştüğü IL-1 α çok daha aktiftir.

IL-1 reseptör ailesinde de 3 tane üye vardır:

- Tip-1 IL-1 reseptörü (IL-1RI)
- Tip-2 IL-1 reseptörü (IL-1RII)
- IL-1 reseptör aksesuar proteini (IL-1RAcP)

IL-1 β , IL-1RI'e bağlandığında, IL-1RAcP de komplekse katılır ve hücreye sinyal iletimi gerçekleşir.

Oysa IL-1RII'nin intrasitoplazmik domeyni kısa olduğu için, IL-1 β bağlansa dahi hücreyi aktive edemez. Bu durumda IL-1RII'nin hem membrana bağlı, hem de çözümlü formları "decoy" reseptör olarak iş görür ve IL-1 β inhibisyonu yapmış olur.

IL-1Ra da, IL-1 β gibi, IL-1RI'e bağlanır; fakat hücreyi aktive edemez. Aslında, IL-1RI için IL-1 β ile yarışmış olur ve dolayısıyla ilgili reseptörü bloke ederek IL-1 β aktivitesini inhibe eder.

IL-1'in inflamasyonda görevi nedir ve IL-1 üretimi nasıl kontrol edilir?

Diğer sitokinlerin tersine IL-1 serum düzeyleri çok düşüktür (10 pg/mL altında); bu da bu sitokinin ne kadar güçlü olduğunu gösterir. IL-1 inflamatuvar yanıtta akut faz proteinlerinin üretiminden, ateş yüksekliği ve diğer klinik bulgulardan sorumludur (Şekil 2). Deneysel artrit modellerinde rol oynadığı ve Th1 ve Th17 yanıtlarını şiddetlendirdiği gösterilmiştir.^[5,42]

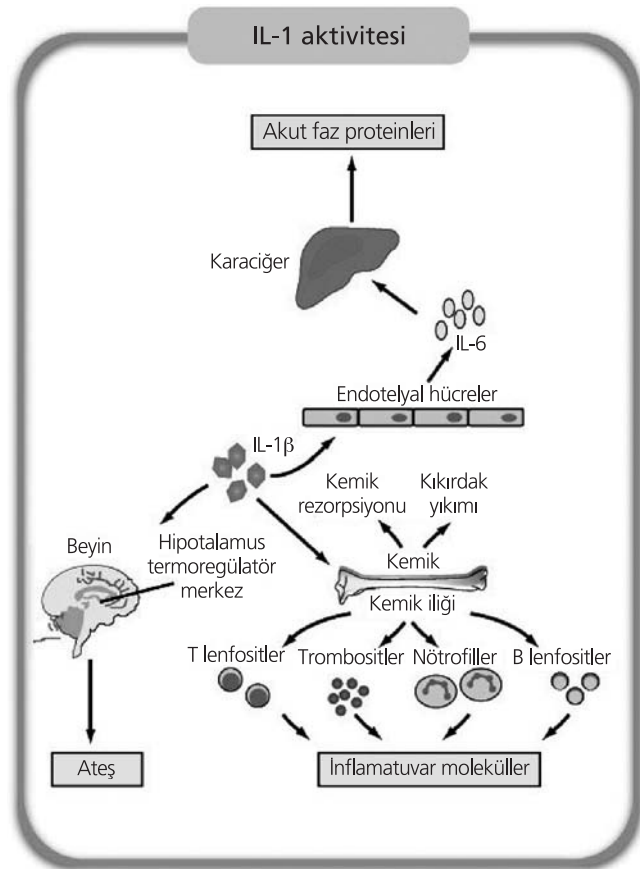
Pro-IL-1β'dan IL-1β dönüşüm sürecini inflamazom oluşumu düzenler. Bakteriyel veya endojen bir uyarının *toll like* reseptörlere (TLR) bağlanmasıyla monositlerden pro-IL-1β üretilir. Bu arada doğal immün yanıt sürecinde inflamazom da oluşur. İnflamazomun aktiflediği kaspaz-1 enzimi pro-IL-1β'yı IL-1β'ya dönüştürür ve IL-1β etkileri oraya çıkar.^[5,42]

IL-1 nasıl inhibe edilebilir?

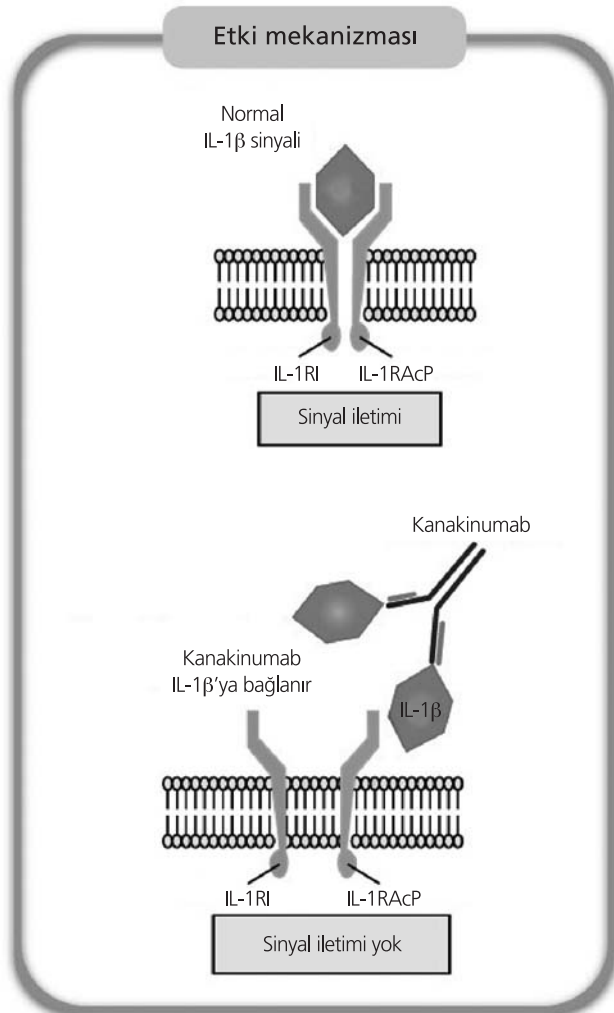
- Vücudumuzda doğal olarak bulunan ve IL-1RI'e bağlanmak için IL-1β ile yarışarak, IL-1 inhibisyonu yapan IL-1Ra kullanılabilir. Gerçekten de, günümüzde IL-1 inhibisyonu tedavisinde kullanılan **anakinra** IL-

1Ra'nın rekombinan versiyonudur. Doğal IL-1Ra'dan tek farkı amino terminal ucuna tek bir metiyonin amino asidi eklenmesidir. Anakinra günde 100 mg subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılır. Ticari formu olan Kineret de 100 mg enjektörler şeklinde pazarlanmıştır. Pediyatrik dozu 1-2 mg/kg/gün'dür.^[5,43,44]

- IL-1 aktivitesinden esas sorumlu olan IL-1β'ya karşı monoklonal antikor geliştirilebilir. Halen kullanımda olan **kanakinumab**, bu şekilde IL-1β'ya karşı oluşturulmuş bir monoklonal antikordur (Şekil 3). IL-1 ailesinin diğer üyelerine çapraz aktivitesi yoktur; örneğin IL-1α'ya bağlanmaz. Kanakinumab dozu her 8 haftada bir 150 mg SK enjeksiyon şeklinde kullanılır. Pediyatrik dozu 2 mg/kg/gün'dür.^[5,44]
- TNF-α aktivitesini inhibe eden ETA'ya benzer şekilde, IL-1 için de bir reseptör füzyon proteini gerçekleştirilebilir. "IL-1 Trap" olarak ta bilinen **rilonasept** bu man-



Şekil 2. IL-1β'nin sistemik etkileri.



Şekil 3. IL-1β monoklonal antikorunu olan kanakinumabın etki mekanizması.

tıkla geliştirilmiş bir dimerik füzyon proteindir. IL-1R1 ve IL-1RAcP kompleksinin hücre dışı kısımlarının insan IgG1 Fc kısmı ile birleştirilmesiyle oluşmuştur. Dolaşımdaki IL-1β'ya bağlanarak, IL-1β'nın gerçek reseptörüne bağlanmasını önleyerek IL-1 inhibisyonu yapar. Rilonasept, 320 mg yükleme dozunu izleyerek haftalık 160 mg SK enjeksiyonlar şeklinde verilir. Pediatrik yükleme dozu 4.4 mg/kg ve idame haftalık SK dozu 2.2 mg/kg olup, maksimum dozlar 320 mg ve 160 mg'i aşamaz.^[5,44]

- Kaspaz -1 inhibitörü kullanılarak IL-1β üretimi inhibe edilebilir. Pralnakasan bu amaçla üretilmiş, sentetik ve oral yolla kullanılan bir kaspaz-1 inhibitörüdür.^[5]

IL-1 inhibisyonu günümüzde romatolojide hangi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır?

Birçok sistemik inflamatuvar romatolojik hastalığın tedavisinde çalışılmasına ve bazılarında umut verici sonuçlar alınmasına karşılık, IL-1 inhibitörleri özellikle sistemik başlangıçlı JIA'da, erişkin Still hastalığında, kristal artritlerde ve FMF ve kriyopirinopatiler dâhil otoinflamatuar hastalıklarda tedavide oldukça etkili bulunmuşlardır. Gut hastalığında kanakinumab ile yapılmış en az dört ve rilonasept ile yapılmış en az üç randomize kontrollü klinik çalışma vardır ve sonuçlar oldukça anlamlı bulunmuştur. Ülkemizde günlük klinik uygulamada anakinra ve kanakinumab özellikle tedaviye dirençli FMF ve sistemik başlangıçlı JIA olgularında kullanılmaktadır.^[5,44]

Diğer yandan, MTX'e dirençli RA olgularında yapılan klinik çalışmalarda özellikle anakinra ile umut verici bazı sonuçlar alınsa da, genel olarak IL-1 inhibitör tedavilerin RA tedavisinde beklenen etkinliği gösteremediği söylenebilir. Belki de bunun önemli bir nedeni, IL-1'in çok düşük düzeylerde bile etkili olması ve IL-1'in tam olarak inhibe edilmesinin mevcut anakinra doza ve doz aralığı ile tam olarak gerçekleştirilememesidir. Sentetik ve oral yolla kullanılan bir kaspaz-1 inhibitörü olan pralnakasan da RA tedavisinde bekleneni verememiştir.

AS, PsA, SLE ve osteoartrit olgularında yapılan küçük çaplı klinik çalışmalarda da beklenen başarıya ulaşılamamış ve bu çalışmaların arkası gelmemiştir. Örneğin PsA'da eklem yakınmaları üzerine kısmen etkili olsa da, anakinra sedef deri lezyonlarına etkisiz kalmıştır.^[5,44]

IL-1 tedavisinin yan etkileri nelerdir?

Göreceli olarak güvenli bir tedavidir. En sık görülen yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonları daha ön planda olmak üzere, enfeksiyonlara yatkınlık ve özellikle anakinrada daha sık olmak üzere enjeksiyon yeri alerjik deri reaksiyonlardır. Anti-TNF ajanlarla birlikte kullanılması önerilmez.^[5]

İnterlökin-6 İnhibitörleri

IL-6 ve IL-6 reseptörleri hakkında genel bilgiler

IL-6 çok fonksiyonlu bir sitokindir ve RA patogenezinde önemli rol oynar. Eski adı B hücre stimülatör faktör 2 olan IL-6 T hücreler, B hücreler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreler, mezenkimal hücreler ve hatta bazı tümör hücreleri tarafından salgınır. IL-6 reseptörü (IL-6R) ise iki kısımdan oluşur:

- α zincir olarak da bilinen 80 kDa'luk IL-6 bağlayıcı protein
- β zincir veya glikoprotein p 130 (gp130) olarak da bilinen 130kDa'luk sinyal iletilici kısım

IL-6R'nin de TNFR'ler gibi, hem çözünür (sIL-6R), hem de membrana bağlı (mIL-6R) iki formu vardır.

IL-6 klasik olarak mIL-6R taşıyan hücelere bağlanarak etkilerini gösterirken, bir yandan da sIL-6R'ye bağlanarak gp130 taşıyan hücreleri aktive eder. sIL-6R üzerinden yürüyen aktivasyon süreci trans-sinyalizasyon olarak bilinir ve IL-6'nın uzak ve sistemik etkilerini açıklar. IL-6'nın reseptörüne bağlanmasıyla gp130 alt ünitesinde homodimerizasyon veya heterodimerizasyon olur ve sonuçta IL-6/IL-6R/gp130 kompleksi oluşur. Bu kompleks janus tirozin kinaz/STAT (*signal transducer and activation of transcription*) yolaklarını uyarır. Sonuçta DNA üzerinde IL-6'ya yanıt veren genlerin sunumları düzenlenir.^[6,45,46] IL-6'nın immün sistem ve yanıtın düzenlenmesi, hematopoez, inflamasyon ve onkogenез üzerinde çok geniş biyolojik aktiviteleri vardır (Tablo 4).^[6]

Tablo 4. IL-6'nın immün yanıt sürecinde değişik hücreler üzerine etkileri.^[6]

Hücre tipi	Etki
T hücreleri	Sitotoksik T lenfositler ve Th17 hücreler dahil, T hücre proliferasyonu ve farklılaşması; NK hücre aktivitesinin güçlenmesi; düzenleyici T hücrelerin (Treg) inhibisyonu
B hücreleri	Romatoid faktör dâhil immünglobulin üretimini artırması
Makrofajlar	Farklılaşmanın uyarılması
Nötrofiller	Demarginasyonun uyarılması
Magakaryositler	Üretim ve farklılaşmanın uyarılması
Hepatositler	CRP, fibrinojen, α1-antitripsin, serum amiloid A gibi akut faz proteinlerinin üretimini uyarılması; hepsidin üretimini uyarılması; albümin üretimini baskılanması
Sinovyal hücreler	Proliferasyon ve pannus oluşumu (TNF-α'nın indüklediği sinovyal büyümenin inhibisyonu) VEGF üretimini uyarılması
Osteoklastlar	Oluşum ve farklılaşmayı uyarır; kemik rezorpsiyonuna neden olur.
Endotel hücreleri	IL-8 üretimi, kemotaksis aktivasyonu, adezyon molekül üretimi

Tosilizumab'ın etki mekanizması nasıldır?

Fare kökenli olan ancak humanize edilmiş, insan IL-6R'ye karşı oluşturulmuş monoklonal antikordur. sIL-6R ve mIL-6R'nin IL-6 bağlayan kısmına bağlanarak, hem IL-6'nın mIL-6R üzerinden klasik sinyalizasyonunu, hem de gp130 üzerinden trans-sinyalizasyonunu önler. IL-6'nın IL-6 reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederken, IL-6 ailesinin diğer sitokinlerini inhibe etmez. IL-6 aktivitesini bloke etmesine karşın, reseptörlerine bağlanamayan IL-6'nın yarı ömrünü uzatmaz. IgG1 yapıda antikor olmasına karşılık, IL-6R sunan hücrelerde antikor aracılı veya kompleman aracılı hücrel sitotoksositeye neden olmaz.^[6]

Romatoid artrit olgularında yarılanma ömrü konsantrasyonuna bağımlı olup, her dört haftada bir verilen 4 mg/kg dozu için yaklaşık 11 gün, 8 mg/kg dozu için yaklaşık 13 gündür. Sistemik JIA'lı çocuklarda ise, 30 kilo ve üzeri için 8 mg/kg dozunda yarı ömrü 18.4–22.7 gün iken, 30 kilo altı için 12 mg/kg dozunda yarı ömrü 19.2–23 gündür.^[6]

Tosilizumab hangi hastalıkların tedavisinde kullanılır?

Romatoid artrit ve sistemik başlangıçlı JIA tedavisinde kullanılması onaylanmıştır. Bunun dışında, nadir bir hastalık olan Castleman hastalığında, diğer tedavilerle dirençli olan erişkin Still hastalığı ve büyük damar vaskülitlerinin tedavisinde de kullanılır. Ülkemizde erişkin Still hastalığı veya Takayasu tedavisinde kullanılabilmesi için endikasyon dışı başvuru yapılması gereklidir. Özellikle RA tedavisinde etkinliği çok sayıda klinik çalışma ile gösterilmiştir. RA tedavisinde MTX veya diğer DMARD'lar ile kombine şekilde verilebileceği gibi, MTX intoleransı veya kontrendikasyonu olan hastalarda monoterapi şeklinde de verilebilir. MTX veya diğer DMARD'lara veya anti-TNF ajanlara yanıtız hastalarda kullanılabilir. Özellikle sistemik inflamasyonu çok hızlı bir şekilde kontrol altına alması, halsizlik ve anemi gibi bulguları hızla düzeltmesi önemli bir avantajdır.^[47]

Romatoid artrit tedavisinde her dört haftada bir, 1 saat süreli infüzyonla verilir. Kuzey Amerika ülkelerinde 4 mg/kg dozunda başlanır ve klinik yanıtızlık halinde 8 mg/kg dozuna çıkarılır. Bizim ülkemizde, diğer Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da ise başlangıç dozu doğrudan 8 mg/kg'dır. Kilo ne olursa olsun, maksimum doz 800 mg'dır. Sistemik JIA tedavisinde ise iki yaş üstü çocuklarda, 30 kilo altında 12 mg/kg dozunda, 30 kilo ve üstünde 8 mg/kg dozunda her iki haftada bir verilir.^[6,45,46]

Tosilizumab'ın potansiyel yan etkileri nelerdir?

Göreceli olarak güvenilir bir ilaç olmakla birlikte, klinik çalışmalarda en sık tanımlanan yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı, transaminazlarda yükselme ve karın ağrısıdır.^[6,47]

- **Enfeksiyonlar:** TCZ IL-6 gibi akut faz yanıtı oluşumunda çok önemli olan bir sitokinin aktivitesini bloke ettiği için, bu tedavi ile serum CRP düzeyleri hızla düşmektedir. Bu nedenle enfeksiyon geliştiğinde ateş ve CRP yüksekliği gibi uyarıcı bulgular görülmeyebilir. Klinisyen bu konuda uyanık olmalıdır. Pnömoni, sellülit, idrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit, sepsis ve herpes zoster gibi ciddi enfeksiyonların görülme sıklığı 100 hasta yılı için 4 mg/kg dozunda 3.5; 8 mg/kg dozunda 4.9 ve kontrol gruplarında 3.5 olarak hesaplanmıştır. TCZ kullanım süresi uzadıkça, enfeksiyon görülme sıklığı artmamakta ve stabil seyretmektedir. Nadir de olsa, TB dahil ciddi fırsatçı enfeksiyonlar da görülebilir. Tedavi öncesinde anti-TNF ajanlarda olduğu gibi, kılavuza uygun bir şekilde latent TB taraması yapılmalı ve kılavuzda belirtilen kurallara uyulmalıdır.
- **Gastrointestinal perforasyon:** Muhtemelen IL-6'nın barsak epitel hücrelerinin rejenerasyonunda da rolü olması nedeniyle, TCZ tedavisinde nadir de olsa, kolonda divertiküler perforasyon gelişme riski vardır. Gastrointestinal perforasyon sıklığı 1000 hasta yılı için 1.9 olarak hesaplanmıştır. Hastanın beraberinde aldığı kortikosteroid ve NSAİİ ilaçların da bu riski artırdığı bilinmektedir. TCZ divertikülit öyküsü olan ve/veya çok yaşlı hastalarda riskli olabileceği düşünülmektedir. Bu ilacı alan bir hastada yeni ortaya çıkan karın ağrısı varlığında bu olasılık akla gelmelidir.^[6,48]
- **Maligniteler:** Malignite görülme sıklığı 100 hasta yılı için, tüm maligniteler açısından 1.1, sadece non-melanom deri kanseri için 0.3, solid organ kanserleri için 0.7 ve lenfoma gibi hematolojik maligniteler için 0.1 olarak bildirilmiştir. TCZ kullanım süresi uzadıkça, malignite görülme sıklığı artmamaktadır.^[6]
- **Lipid düzeylerinde yükselme:** TCZ tedavisi ile total ve LDL kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein ve apolipoprotein A1 ve B düzeylerinde yükseklik görülebildiği bilinmektedir.^[6] Oysa kardiyovasküler risk ve olaylarda bir artış söz konusu değildir. Zaten inflamasyon ile hızlanmış ateroskleroz arasında net bir ilişki olduğu ve yüksek serum CRP düzeyinin, kardiyovasküler riski belirleyen bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle akut faz yanıtları ve sistemik inflamasyon üzerine oldukça etkili olan TCZ'nin kardiyovasküler riski artırması kesinlikle beklenmez. Bu durumda, lipidler üzerindeki etkiyi değerlendirirken resmin bütününe bakmak ve özellikle lipidleri değerlendirirken püf noktalarına dikkat etmek gereklidir. Total kolesterol normal bile olsa, lipoprotein profili aterojenik olabilir. İnflamasyon lipid parçacıklarının boyutunu ve içeriğini de etkiler. Özellikle küçük yoğun LDL parçacıkları daha tehlikelidir; bunların proteoglikan afinitesi yüksek ve bu nedenle intimada kalış süresi uzundur. Kolesterol-

den zengin, LDL-asosiy bir protein olan lipoprotein(a) da, oldukça aterojeniktir. Ayrıca hepimizin “yararlı kolesterol” olarak bildiği HDL kolesterolün içeriği inflamatuvar durumlarda değişir. İnflamasyon HDL içeriğindeki SAA miktarını artırarak, HDL’nin pro-aterojenik fenotipe dönüşmesine neden olur.^[49,50] Aktif inflamasyon varlığında, kolesterol ester katabolizma hızında artış olduğu için total kolesterol düzeyi düşer. Bu nedenle, aktif RA olgularında total kolesterol ve HDL düzeyi düşer. Bunun dışında aktif RA’da TG, lipoprotein(a) ve küçük yoğun LDL düzeyleri de yüksektir. TCZ ile inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla kolesterol ester katabolizması azalır ve kolesterol düzeyi de artar.^[49,50] TCZ tedavisinin lipid parametreleri üzerindeki etkisini araştıran oldukça kapsamlı MEASURE çalışmasında da, 12. hafta sonunda TCZ grubunda placebo grubuna göre nabız dalga hızı (puls wave velocity) anlamlı yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, TCZ tedavisi altındayken lipid parametrelerinde gözlenen değişikliklerin, kardiyovasküler hastalık için herhangi bir ek risk getirmediği, aksine klinik parametrelerdeki düzelmeye sayesinde riski azaltabileceği düşünülmektedir.^[51]

- **İnfüzyon reaksiyonları:** Bu tip reaksiyonların sıklığı 4 mg/kg dozu için %8, 8 mg/kg dozu için %7 olarak bildirilmiştir. İnfüzyon sırasında kan basıncında düşme veya yükselme, ilk 24 saat içinde baş ağrısı ve deri reaksiyonları görülebilir. Anafilaktik reaksiyon nadir olmakla görülebilir.^[6]
- **Hematolojik etkiler:** İnflamasyon anemisinde oldukça önemli olan hepsidin düzeylerini düşürdüğü için Hb düzeyinde artış beklenir. Buna karşılık özellikle tedaviden iki hafta kadar sonra nötropeni ve trombositopeni gelişebilir. Bu nedenle her 4-8 haftada bir hemogram takibi yapılmalıdır. Nötropeni ve trombositopeni eğilimi genelde zaman içinde stabil seyreder veya normale dönebilir. Gerekirse doz düşürülmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülebilir.^[6]
- **Transaminaz yüksekliği:** TCZ tedavisine başlandığında bazı hastalarda normalin üç katını aşmayan, geçici ve dozu değiştirmeden düzelebilen transaminaz yüksekliği görülebilir. Beraberinde MTX gibi DMARD’ların kullanılması veya gerekli olgularda INH profilaksisinin veriliyor olması bu yan etki riskini artırabilir. Transaminaz yüksekliği normalin 5 katını aşarsa doz azaltılmalı veya kesilmelidir.^[6]

Tosilizumab tedavisinde özel durumlar

Gebelikte kullanımıyla ilgili veriler çok az olduğu için önerilmez. Laktasyonda kullanımı ile ilgili veri de azdır ve “yarar-risk” oranına göre karar verilir. Şiddetli enfeksiyon sıklığı 65 yaş üstü hastalarda daha yüksektir; divertikülit ve kolonik perforasyon riski olasılığı da göz önüne

alındığında, yaşlı hastalarda daha dikkatli olunmalıdır. Bazalde normalin 1.5 katını aşan transaminaz yüksekliği olanlara TCZ başlanması önerilmez. Hafif böbrek yetmezliğinde kullanılabilir; orta ve ağır böbrek yetmezliğinde kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur.^[6]

Tosilizumab dışında başka IL-6 inhibitörü biyolojik ajanlar var mıdır?

Sarilumab ilk tamamen humanize, IL-6a monoklonal antikorudur. Üzerinde çalışılan ufuktaki diğer IL-6 monoklonal antikorları **olokizumab** ve **klazakumab**’dır.^[6]

B Hücre Aracılı Biyolojik Tedavi Yaklaşımları

B hücreleri yok edici tedaviler ilk kez B hücreli non-Hodgkin lenfoma gibi B hücre malignitelerinin tedavisi için geliştirilmiştir ve günümüzde bazı sistemik otoimmün romatolojik hastalıkların tedavisinde de başarıyla kullanılmaktadır. B hücre deplesyonu için günümüzde en yaygın kullanılan yaklaşım, B hücre yüzeyindeki CD20 molekülünü hedef almaktır. CD20, kemik iliğinde çıkarak kan dolaşımına karışan naiv B hücrelerinin yüzeyinde bulunan, non-glikolize bir fosfoproteindir. B hücre deplesyonu için geliştirilmiş ilk CD20 monoklonal antikor olan RTX bir füzyon proteindir. Fare anti-insan monoklonal anti-CD20 antikorunun hafif ve ağır zincir değişken bölgeleri ile insan immüoglobulin κ hafif zincir ve γ 1 ağır zincir sabit bölgelerinin birleşmesinden oluşmuştur.^[52-55] B hücresi yüzeyindeki CD20 molekülüne bağlanan RTX, üç farklı mekanizma üzerinden B hücresinin ölümüne neden olur:^[7,52]

- Antikora bağımlı, hücre aracılı sitotoksosite
- Kompleman bağımlı sitotoksosite
- Apoptoz

Bu üç mekanizma üzerinden en önemli olan antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksitedir. CD20 molekülünün kök hücrelerinde ve plazma hücrelerinde bulunmaması ve dolayısıyla bu hücrelerin RTX tedavisinden etkilenmemesi, RTX tedavisinin daha güvenli ve kabul edilebilir bir tedavi olmasına olanak sağlar. Bu durum hipogamaglobülinemi riskini ortadan kaldırmamakla birlikte geciktirir ve azaltır. CD20’nin doğal bir ligandı yoktur ve en azından romatoloji hastalarında RTX’in bağlanması sonrasında CD20 kompleksinin hücre yüzeyinden ayrılması ve dolaşıma geçmesi bildirilmemiştir.^[7,52]

Rituksimab hangi dozda ve nasıl kullanılır?

Piyasada 100 mg ve 500 mg’lık flakonları olan RTX, klasik olarak 15 gün arayla iki kere 1000 mg infüzyon şeklinde kullanılır. Bu tedaviye alınan klinik yanıt ve hekimin devam kararına göre, altı ayda bir devam edilir. İla-

cın ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü (ikinci infüzyon sonrasında), ilk doz için 16–16.5 gün ve ikinci doz için 18–21 gündür. Tekrarlayan infüzyonlarda ilacın farmakokinetiğinde bir değişiklik görülmez.

İnfüzyon aracılı reaksiyon riski olduğu için, donanımlı ve tecrübeli merkezlerde ve yavaş infüzyonla verilmeli ve öncesinde parasetamol, antihistaminik ve kortikosteroid verilmelidir.^[7,52]

Rituksimab hangi romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır?

Romatoid artrit tedavisinde RTX'in oldukça etkin ve güvenilir olduğu çok sayıda klinik çalışma ile gösterilmiştir. Seronegatif RA'da da etkin olmakla birlikte, özellikle seropozitif RA tedavisinde çok daha etkin olduğu bilinmektedir. Özgeçmişinde veya soygeçmişinde malignite olduğu için anti-TNF tedavisi verilemeyen veya TB'ye yatkınlığı olan RA olgularında RTX tedavisi tercih edilmektedir. Benzer şekilde RA pulmoner tutuluş olan hastalarda da, anti-TNF ajanlar sakıncalı olabileceği için, RTX kullanma eğilimi vardır.^[7,52]

RTX'in tedavide kullanıldığı diğer bir grup hastalık ANCA-aracılı sistemik vaskülitlerdir. Bunun dışında, etkinliği konusunda tartışmalı veriler olsa da, endikasyon dışı başvuru yapılarak standart tedavilere dirençli bazı SLE, SjS, inflamatuvar miyozit ve benzeri bağ dokusu hastalıklarında da kullanılmaktadır.^[7]

Rituksimab dışında, başka B hücre aracılı biyolojik tedavi ajanları var mıdır?

Ofatumumab, RTX'in bağlandığından daha farklı bir CD20 epitopuna bağlanabilen, tamamen insan kökenli bir monoklonal antikordur. Kronik lenfositik lösemi ve RA tedavisinde etkindir. **Obinutuzumab** da, RTX'in bağlandığından daha farklı bir CD20 epitopuna bağlanabilen, humanize bir monoklonal antikordur. **Ocrelizumab** da, RTX ile çakışan bir CD20 epitopuna bağlanan, antikora bağımlı, hücre aracılı sitotoksitenin daha şiddetli, kompleman bağımlı sitotoksitenin ise daha zayıf olduğu humanize anti-CD20 monoklonal antikordur. Fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık yaptığı için RA ve SLE çalışmaları sonlandırılmıştır. Multipl skleroz tedavisiyle ilgili klinik çalışmalar sürmektedir.^[7]

Rituksimab tedavisi planlanan hastalarda nasıl bir tarama yapılmalıdır?

Özellikle kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar ve enfeksiyonlar sorgulanmalıdır. RTX ile tedavi edilen lenfoma hastalarında TB riskinde bir artış saptanmamıştır. RTX öncesinde, latent TB için tarama yapılması önerilmez. Oysa hepatit B virüs enfeksiyonu taraması yapılmalıdır, çünkü hepatit B virüs enfeksiyonu geçirenler ve/veya

taşıyıcılarda, RTX tedavisi sonrasında fulminan hepatit gelişebilir. RTX tedavisi öncesinde mutlaka hepatit göstergelerine bakılmalıdır. HBsAg negatif olsa bile, anti-HBc pozitif hastalarda, hepatoloji ile işbirliği içinde, anti-viral tedavi verilmelidir. TRD'nin, Türk Gastroenteroloji Derneği ile ortaklaşa hazırladığı kılavuz, biyolojik tedavi başlanacak hastaların HBV ve HCV açısından nasıl taranacaklarını ve bu enfeksiyonları geçirenlerde hangi önlemlerin nasıl alınacağını ayrıntılı olarak açıklamaktadır.^[7,56]

Rituksimab tedavisi sırasında potansiyel yan etkiler

İnfüzyon reaksiyonları: RTX ile gözlenebilen en sık yan etki olup, kaşıntı, ürtiker, ateş yüksekliği, boğazda gıcık hissi, hipotansiyon veya hipertansiyon şeklinde olabilir. Bu semtom ve buguların B hücre parçalanmasını izleyerek gelişen sitokin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sıklığı %30'a kadar bildirilmiştir. Anafilaksi gelişmesi ise %1'in altındadır. Alerjik infüzyon reaksiyonları ikinci infüzyonda daha nadir görülür; bunun bir nedeni de ilk infüzyonda B hücrelerinin azalmasıdır. Zaten infüzyon reaksiyonlarının RA'da NHL'ye göre daha düşük görülme nedeni de, NHL'de B hücre yükünün daha fazla olmasıdır.^[7]

Enfeksiyonlar: Aktif enfeksiyon varlığında RTX verilmez ve enfeksiyonun geçmesi beklenir. RTX sonrası enfeksiyonlar genelde hafiftir ve sıklıkla üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonlarını kapsar. Ciddi enfeksiyonlar daha nadir olup, REFLEX çalışmasında plaseboya karşı RTX grubunda 100 hasta yılı için 5.2 vs 3.7 şeklinde görülmüştür. Fırsatçı enfeksiyon riski de artmıştır. TB ise pek beklenmez. RTX infüzyonları arttıkça, globülin düzeylerinde düşme beklenir. Üçüncü RTX kürü sonrasında, hastaların %23.5'inde IgM düzeyi düşer. İlk veya tekrar RTX infüzyonu öncesinde zaten IgG düzeyi düşük olanlarda, daha fazla ciddi enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir.^[7]

Progresif Multifokal Lökoensefalopati: Otoimmün hastalıkların tedavisinde RTX kullanılan hastaların çok az bir kısmında bu komplikasyon bildirilmiştir. Özellikle immün sistemi ciddi şekilde baskılanmış hastalarda görülebilir. Sıklığı RTX tedavisi alan RA olgularında 1/25.000 olarak bildirilmiştir. RTX tedavisi altındayken, nörolojik tablosunda değişiklik gelişen, örneğin davranış değişikliği, konfüzyon, baş dönmesi, yürüme ve konuşma güçlüğü, dengesizlik ve görme problemleri ortaya çıkan her hastada bu olasılık akla gelmelidir. Etken polyomaviridae familyasından, John Cunningham virüs (JCV) isimli DNA yapısında bir polyomavirüstür. Tanı beyin omurilik sıvısı örneğinden PCR ile veya beyin biyopsisi ile JCV virüs DNA'sının gösterilmesiyle konulur. Etkin bir tedavisi yoktur; genelde fataldir. RTX tedavisi planlanan hastalarda, bu komplikasyonun gelişme riskini önceden bildirebilecek net bir değerlendirme yöntemi ve tarama testi yoktur.^[7,57]

T Hücre Aracılı Biyolojik Tedavi Yaklaşımları

Bazı sistemik otoimmün hastalıkların tedavisinde B hücre depleksyonu üzerinden sonuca ulaşmak göreceli olarak daha kolaydır. Çünkü, B hücreleri tüm lenfositlerin yaklaşık %20'lik kısmını oluşturur ve CD20 bağlanması üzerinden işleyen tedavilerde plazma hücreleri etkilenmediği için immünglobulin üretimi sürmekte ve hipogamaglobulinemi riski azalmaktadır. Oysa T hücrelerinde durum farklıdır ve T hücre depleksyonu üzerinden yapılacak tedaviler oldukça risklidir. Çünkü, T hücreleri tüm lenfositlerin yaklaşık %80'ini oluşturur ve CD4, CD8 ve Treg gibi çok sayıda alt grupları vardır. Farklı görevleri olan çeşitli T hücre alt gruplarının hepsinin birden olumsuz etkilenme olasılığı doğal olarak oldukça risklidir. Gerçekten de, B hücrelerini hedefleyen tedavilerin mutlak benzerleri, T hücrelerine uygulanamaz. Bunun üzerine yarı-özgün T hücre immünmodülasyonu yapan tedaviler geliştirilmiştir. Bu bağlamda T hücre depleksyonu yapmayan anti-CD4 monoklonal antikolar, T hücre aşılması, TCR aşılması, MHC ve MHC-peptid aşılması ve oral tolerans denenmiş, ancak hiçbirisi tam başarılı olmamıştır.^[8,58] Hatta, TGN1412 isimli CD28 superagonist monoklonal antikorunu ile yapılan bir faz I klinik çalışmada gönüllü deneklerde gelişen sitokin fırtınası ciddi sorunlara neden olmuş ve çalışma durdurulmuştur.^[59] Bu durumda, T hücre aracılı tedavilerde en akılcı yaklaşım T hücrelerinde depleksiyona gitmeden, T hücre aktivasyonunu inhibe etmektir. Bunu da sağlamanın en akılcı yolu, T hücre aktivasyon sürecinde ko-stimülasyonu inhibe etmektir.

Sonuç olarak, otoimmün yanıtta T hücre aktivasyonunun baskılanması hedeflendiğinde, en uygun yaklaşım, T hücre ko-stimülasyonunun inhibe edilmesidir. Abatacept bu mekanizma ile etkisini göstermektedir ve sonuç olarak T hücre sayısında bir azalmaya neden olmamaktadır. CTLA-4-Ig'ün sinoyal T hücreleri üzerine doğrudan etki etmediği, daha proksimal basamaktan T hücre aktivasyonunu inhibe ederek etkili olduğu deneysel fare modellerinde gösterilmiştir.^[60-62]

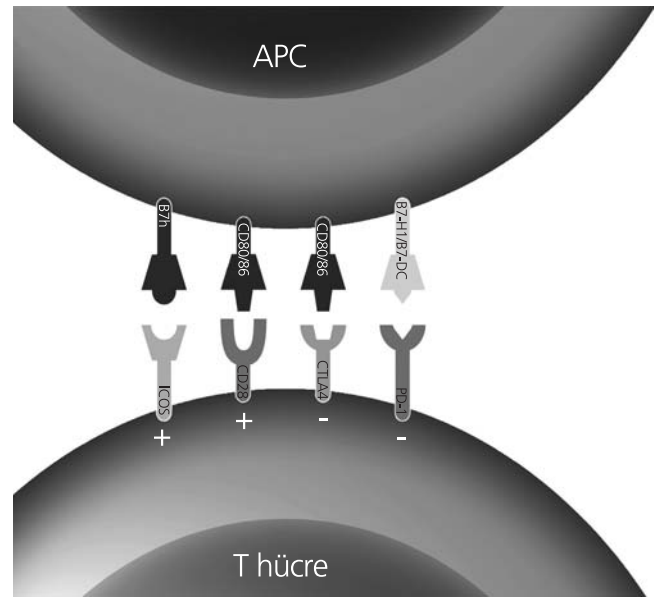
T hücre aktivasyon süreci ve ko-stimülasyon kavramı

Fizyolojik olarak T hücrelerinin aktivasyonu iki basamaklı bir süreç sonucunda tamamlanır.^[60-62]

- Öncelikle, antijen sunan hücre yüzeyinde taşıdığı doku uyuşum antijen (MHC) kompleksi eşliğinde, henüz adını bilemediğimiz bir antijeni T hücre yüzeyindeki reseptöre (TCR; T cell receptor) sunar. Ancak, sadece bu işlem T hücrelerinin aktivasyonu için yeterli olamaz.
- T hücre aktivasyonunun tamamlanması için, ek bir iletişime (uyarıya) daha gereksinim vardır. Ko-stimülasyon olarak da bilinen ikinci uyarı, antijen sunan

hücre ve T hücre yüzeyindeki bazı farklı moleküllerin etkileşimiyle ortaya çıkar ve ancak bunun sonucunda T hücre aktivasyonu tamamlanır. Aslında bu bir güvenlik önlemidir ve T hücre aktivasyonu gibi önemli sonuçlara neden olabilecek bir olayın tesadüfen ve yanlışlıkla olma olasılığını azaltmaya yöneliktir. Ko-stimülatuar yollar birden fazla olmasına rağmen, en iyi bilinen yolak antijen sunan hücre yüzeyindeki CD80(B7-1)/ CD86(B7-2) kompleksi ile T hücre yüzeyindeki CD28 molekülünün etkileşimidir (Şekil 4). Bu ikinci uyarının da gelmesiyle T hücre aktivasyonu tamamlanır; T hücrede hücre içi sinyalizasyon, proliferasyon ve sitokin üretimi gibi olaylar tetiklenir.

Ancak, T hücre aktivasyonu gerçekleştiikten ve amaca ulaşıldıktan sonra, bazı fizyolojik mekanizmaların devreye girerek, kontrolsüz ve uzamış T hücre aktivasyonunu durdurması gerekecektir. Bu amaçla, uyarıdan 24-48 saat sonra, CD28 sinyalinin indüklemesi sonucunda T hücre yüzeyinde CTLA-4 (sitotoksik T-lenfosit ile ilişkilendirilen antijen 4) isimli ikinci bir molekül daha sunulur. CTLA-4'ün antijen sunan hücre üzerindeki CD80/CD86 kompleksine afinitesi CD28'den çok daha fazladır. Doğal olarak CD28 ile CTLA-4 arasında CD80/CD86 için bir yarış başlar ve böylece, CD28'in CD80/CD86 ile etkileşimi azalır. Diğer bir ifadeyle, T hücre yüzeyinde sunulmaya başlayan CTLA-4, antijen sunan hücre yüzeyindeki CD80/CD86 kompleksine bizzat bağlanarak, CD28 ile etkileşimi ve sonuçta T hücrenin daha fazla uyarılmasını inhibe eder^[60-62] (Şekil 1).



Şekil 4. T hücre ko-stimülasyonunda farklı yollar.

Abatasept'in etki mekanizması ve yapısı

Abatasept, insan IgG1'in modifiye edilmiş olan Fc kısmı ile CTLA-4'ün ekstrasellüler kısmının birleştirilmesiyle oluşmuş sentetik ve humanize bir füzyon proteinidir (Şekil 5). Çin hamsteri over hücrelerin-den rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir. Antijen sunan hücre yüzeyindeki CD80/CD86 kompleksine bizzat bağlanarak, T hücre yüzeyindeki CD28 ile etkileşimi önler. Böylece T hücresine ko-stimülatuar uyarının gelmesini önleyerek, sonuçta T hücrenin uyarılmasını ve ardından gelişecek diğer immün yanıt basamaklarını inhibe eder.^[8,60-62]

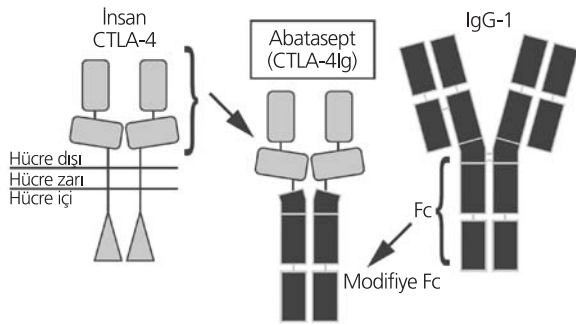
Abatasept hangi romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır? Hangi dozda verilir?

ABA'nın RA tedavisinde etkinliği ve güvenliliği çok sayıda klinik çalışma ile gösterilmiştir. RA dışında, JİA tedavisinde de kullanılmaktadır. Hem IV infüzyon formu, hem de SK formu vardır.^[8,63]

- **IV infüzyon:** Erişkinlerde önerilen doz 60 kilodan zayıf hastalar için 500 mg, 60–100 kilo hastalar için 750 mg ve 100 kilodan daha ağır hastalar için 1000 mg olmak üzere sıfırıncı hafta, ikinci hafta, dördüncü hafta ve sonra ayda bir infüzyon şeklindedir.
- **SK enjeksiyon:** Subkutan formu 125 mg/hafta şeklinde uygulanmaktadır. Ancak öncesinde IV infüzyon yüklemeye dozu yapılması önerilmektedir. Bu yüklemeye dozu takiben, aynı gün 125 mg SK enjeksiyonu da uygulanmalıdır. Daha sonra haftada bir 125 mg SK enjeksiyonlarla devam edilmelidir. İnfüzyon alması mümkün olmayan hastalara, IV yüklemeye dozu olmadan haftada bir SK ABA enjeksiyonu başlatılabilir.

Abatasept'in farklı T hücre alt grupları üzerindeki inhibisyonu aynı mıdır?

Abataseptin CD4+ ve CD8+ gibi farklı T hücre alt grupları üzerindeki inhibitör etkisi aynı değildir ve bu durum abataseptin daha güvenli bir T hücre inhibisyonu



Şekil 5. Abataseptin moleküler yapısı.

yapmasının temelini oluşturur.^[64] Yardımcı T hücreler olarak bilinen CD4+ T hücrelerine, MHC sınıf II moleküller eşliğinde özellikle bakteri gibi hücre dışı patojen antijenleri işlenmiş halde sunulur. Sitotoksik T hücreler olarak bilinen CD8+ T hücrelerine ise, MHC sınıf I moleküller eşliğinde özellikle viral ve tümöral kökenli hücre içi antijenler işlenmiş halde sunulur. Uyarılmaları sonrasında, CD8+ T hücreleri salgıladıkları perforin, granzym ve IFN- γ aracılığıyla hedef hücreleri parçalarlar.

Aslında hem CD4+, hem de CD8+ hücreler uyarılmak için CD28 ko-stimülasyonuna gereksinim duyarlar. Ancak, CD28 sunumu tüm CD4+ hücrelerde olmasına rağmen, CD8+ hücrelerin sadece %50'sinde vardır. Yani, CD28 ko-stimülasyon gereksinimi CD8+ hücrelerde daha azdır. Bu nedenle, ABA'nın CD8+ T hücre alt grubu üzerindeki inhibitör etkisi daha zayıftır. Bu da, abatasept tedavisi ile viral ve tümöral komplikasyonların ortaya çıkma olasılığını azaltmaktadır.^[8,64]

Diğer yandan olaya RA patogenezi penceresinden baktığımızda, ABA özellikle ve daha etkin bir şekilde CD4+ T hücre alt grubunu inhibe etmesi sayesinde RA tedavisinde başarılı olur. Çünkü, RA patogenezinde CD4+ T hücre aktivasyonu önemlidir ve bu basamağın bloke edilmesi ile daha ileri basamaklar da inhibe olur. Sonuç olarak, abatasept tedavisi ile TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi çeşitli proinflatuar sitokinlerin üretiminde ve B hücre aktivasyonunda da azalma olacaktır.^[8,64]

Abatasept'te genel değerlendirme, etkinlik ve güvenlilik

Çeşitli klinik çalışmaların sonuçlarına göre, RA tedavisinde ABA'nın güvenilir ve etkin bir biyolojik ajan olduğu kabul edilmektedir.^[61-65]

- Belirli bir sitokini bloke eden biyolojik ajanlara göre ABA etkisi biraz daha geç ortaya çıkabilir. Çünkü, uygunsuz immün yanıtın daha proksimal bir basamaktan, yani T hücre aktivasyonu aşamasından bloke edilmesi söz konusudur.^[8]
- T hücreleri arasında da, otoimmün patogeneзде oldukça önemli olan CD4(+) hücreleri daha etkin inhibe ederken, CD-8+ T hücre alt grubu üzerindeki inhibitör etkisi zayıftır. Bu bilgi abatasept tedavisinin niçin diğer bazı biyolojik ajanlara göre daha güvenilir olduğunu ve viral ve tümöral komplikasyonların ortaya çıkma olasılığının daha düşük olduğunu kısmen açıklayabilir.^[64]
- Gerçekten de, latent TB reaktivasyonu başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar ve malignite gelişimi açısından, mutlak risksiz olmamakla birlikte, anti-TNF ajanlara göre daha güvenilir olduğu kabul edilir. Bununla birlikte, anti-TNF ajanlardakine benzer latent TB ta-

rama kuralları ve gereğinde INH profilaksisi verilmesi ABA için de geçerlidir. Nadir de olsa, ABA tedavisi sırasında TB olguları bildirilmiştir.^[65]

- ABA'nın Fc kısmı genetik olarak değiştirildiği için, CD16 ve CD32 Fc reseptörlerine bağlanamaz; sadece CD64 isimli Fc reseptörüne çok zayıf bağlanabilir. Bu özelliği sayesinde de, hücre lizisine neden olabilecek ADCC veya CDC aracılı yan etkilerin oluşması riski azaltılmış olur.^[66]
- ABA efektör CD28(-) hücreleri inhibe ederek IFN- γ salınımı inhibe eder. RA olgusunda tedavi öncesi bazal CD28(-) T hücre sayısı ne kadar az ve CD28(+) T hücre sayısı ne kadar fazla ise, ABA tedavisi ile remisyona girme olasılığı o kadar fazladır.^[60]
- RA tedavisinde ABA etkileri sadece T hücre aktivasyonunun inhibisyonu ile sınırlı değildir. Monositlerde adezyon molekül sunumunu azaltarak, monosit aktivasyonunu ve sinovyal dokuya migrasyonunu azaltır. Diğer yandan doğrudan makrofajlara bağlanarak, makrofaj fonksiyonlarını ve proinflamatuvar sitokin salınımını da inhibe eder. Ayrıca inflamasyonu baskılamasından bağımsız olarak osteoklastları inhibe ederek kemik yıkımını da azaltır.^[60]
- ABA'nın B hücreleri üzerine de etkileri vardır. Özellikle T hücre bağımlı B hücre yanıtını baskılar. B hücresi yüzeyindeki CD80/CD86 moleküllerine bağlanarak B hücre aktivasyonunu azaltabilir.^[60]
- Benzer şekilde, endotel hücre yüzeyindeki CD80/CD86'ya bağlanarak endotel aktivasyonunu ve inflamatuvar hücrelerin endotelden geçişini azaltabilir ve inflamasyonun azalmasına katkıda bulunabilir.^[60]
- Muhtemelen reseptör füzyon proteini yapısında olmasının da katkısıyla, ABA tedavisinde immünojenisite sorunu da düşüktür.^[8,60]
- Randomize klinik çalışmalarda IV ABA tedavisi sırasında, yan etkilere bağlı ilacın kesilmesi sıklığı %1.9 ile %8.7 arasında bulunmuştur.^[8]
- IV ABA tedavisi sırasında infüzyon reaksiyonları %10 sıklığında bildirilmiştir. Sıklıkla hafif reaksiyon şeklindedir, fakat nadiren anafilaktik reaksiyon de olabilir.^[8]
- Enfeksiyonlar: Özellikle ABA'nın güvenliliği üzerine odaklanmış ASSURE çalışmasında, ABA + DMARD alan hastalarda ciddi enfeksiyon sıklığı %2.6 iken, sadece DMARD grubunda %1.7 bulunmuştur. ABA tedavisi süresince zamanla enfeksiyon insidansının artmadığı, ağır ve fırsatçı enfeksiyonların nadir görüldüğü, diğer yandan en sık görülen ciddi enfeksiyonların pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve sellülit olduğu bildirilmiştir.^[8,67,68] Öte yandan yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, ABA dahil biyolojik tedavi alan RA'lı hastaların hastaneye yatmayı gerektiren enfeksiyon riskleri

değerlendirilmiş ve tüm biyolojikler içinde en az riskli olanın ABA olduğu gösterilmiştir.^[69] Diğer yandan, ABA tedavisini bir anti-sitokin tedaviyle kombine etmek, ciddi enfeksiyon riskini çok arttırdığı için, bu şekilde bir kombinasyon önerilmez.^[8]

Romatolojide Ufuktaki Yeni Biyolojik Tedavi Ajanları

Tıbbın birçok alanında olduğu gibi, romatolojide de üzerinde çalışma yapılan biyolojik ilaç adaylarına her geçen gün yenileri eklenmektedir. Bunların her birisinden ayrıntılı bahsedilmesi bu yazının hedefi dışındadır. Fakat özellikle romatolojik hastalıkların tedavisinde üç yeni potansiyel hedef olan GM-CSF, IL-17 ve IL-23 üzerinde durulacak ve bu moleküllerin bloke edilmesine yönelik geliştirilmekte olan biyolojik tedavi ajanlarından kısaca bahsedilecektir.

Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) inhibisyonu aracılı biyolojik tedaviler

GM-CSF başlıca aktif T hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilir. Olgun nötrofil, eozinofil ve makrofajları aktive ederek proinflamatuvar sitokin salınımı uyarır. GM-CSF üretimini ise lipopolisakkarid, TNF- α , IL-1 β ve IL-23 uyarır. GM-CSF reseptörleri nötrofillerde, dendritik hücrelerde, makrofajlarda, eozinofillerde ve endotel hücrelerde bulunur. GM-CSF'nin ilgili reseptörüne bağlanmasıyla Ras-MAPK ve JAK2-STAT yolları uyarılır. GM-CSF'nin kemik iliği üzerinde nötrofil, monosit ve eozinofiller üzerine koloni stimülan etkisi vardır. GM-CSF eksikliğinde alveoler makrofajlardaki defektif olgunlaşmanın pulmoner alveoler proteinoza neden olabileceği bildirilmiştir.^[10]

Başlıca iki farklı makrofaj tipi vardır. **M1** olarak bilinen klasik aktif makrofajlar, inflamasyon ve vücut savunmasında görevli iken, **M2** olarak bilinen ve alternatif yoldan aktive olan makrofajların ise anti-inflamatuvar etkileri vardır ve doku tamirinde görevlidirler. GM-CSF, kronik inflamasyonda M1 grubu makrofajları uyarır. RA'da hem serumda, hem de sinovyal sıvıda GM-CSF düzeyleri artmıştır ve GM-CSF'nin RA patogeneze katkısı vardır.^[10]

Mavrilimumab GM-CSF reseptörlerinin α alt ünitesine bağlanan, tamamen humanize ve IgG1 yapıda bir monoklonal antikordur. **Namilumab** da, GM-CSF'ye karşı geliştirilmiş humanize bir monoklonal antikordur. Her ikisinin de, etkinlik ve güvenliliği RA hastalarında klinik çalışmalarda araştırılmaktadır.^[10]

Interlökin 17 inhibisyonu aracılı biyolojik tedaviler

IL-17 ailesinin A'dan F'ye kadar adlandırılan altı üyesi olup, üzerinde en çok çalışılanlar IL-17A ve IL-17F'dir.

IL-17A ve IL-17F homodimerik sitokinlerdir, bununla birlikte insan CD4 T hücreleri heterodimerik yapıda ve inflamatuvar özelliği olan IL-17A/F de üretirler. IL-17A ve IL-17F aktive CD4+ ve CD8+ hücreler tarafından üretilir. IL-17A özellikle Th17 hücre alt grubu tarafından üretilir. Bilindiği gibi, Th17'ler CD4+ T hücrelerden IL-1 β ve TGF- β uyarısıyla ve IL-6, IL-21, IL23 etkisiyle oluşur. Th17 hücrelerde IL-23R sunulur ve IL-23 bu reseptör üzerinden Th17'leri uyarır ve Th17 alt grubu için yaşamsal öneme sahiptir. IL-23 uyarısıyla Th17 hücreler IL-17A üretir. IL-17B ve IL-17D, istirahatteki CD4+ T hücreler tarafından sunulur ve fibroblastlardan, epitel hücrelerden ve endotel hücrelerden IL-6, IL-8 ve GM-CSF salınımını uyarır.^[10]

IL-17 reseptörleri monositlerde, makrofajlarda, kondrositlerde, osteoblastlarda ve fibroblastlarda sunulur. IL-17 etkisiyle epitel hücrelerden IL-8 (nötrofiller için kemoatraktan bir protein) ve monositlerden IL-1 β ve TNF- α üretimi uyarılır. Bununla birlikte, epitel hücrelerden antimikrobiyal peptidlerin salınımını da uyarması, IL-17'nin vücut savunmasında da görevi olduğunu düşündürmektedir.^[10]

Romatoid artritli hastaların serumlarında, sinovyal sıvıda ve sinovyal biyopsi örneklerinde IL-17A düzeyi yüksek bulunduğu için, ve IL-17A kemik/kıkırdak hasarına katkıda bulunduğu için, ve IL-1 β /TNF- α gibi diğer pro-inflamatuvar sitokinlerle sinerjistik etkileri olduğu için, IL-17A blokajının RA tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür.^[10]

Sekukinumab IL-17A'ya karşı geliştirilmiş, insan kökenli IgG1k monoklonal antikordur. Çeşitli klinik çalışmalar sonucunda RA, AS ve PsA olgularında etkinlik ve güvenilirliği büyük ölçüde gösterilmiştir. Her üç hastalık tedavisinde FDA onayı da almıştır. Sekukinumab'ın psoriasis, PsA ve AS tedavisinde ülkemizde de kullanıma girmesi için geri ödeme başvurusu yapılmıştır; sonucu beklenmektedir. **Iksekizumab** da, IL-17A'ya karşı oluşturulmuş bir monoklonal antikordur. Klinik çalışmalar henüz sürmekle ve son sözü söylemek için henüz erken olmakla birlikte, ilk izlenimler IL17 inhibisyonu tedavisinin RA'da bekleneni veremediği yönündedir. Buna karşılık PsA ve AS gibi SpA grubu hastalıklarda daha umut verici olduğu söylenebilir.^[10]

İnterlökin 23 inhibisyonu aracılı biyolojik tedaviler

IL-23, IL-12 reseptör ailesinin üyesi olan ve p40 ile p19 peptidlerinden oluşan bir sitokindir. Makrofaj ve dendritik hücrelerce üretilir. IL-12R β 1 ve IL-23R ikilisinden oluşan heterodimerik bir reseptöre bağlanır. Bu reseptörün IL-12R β 1 kısmı, aynı zamanda IL-12R'nin de bir kısmını oluşturur. IL-23, bellek T hücrelerinin

proliferasyonunu ve IFN- γ üretimini indükler. Ayrıca IL-17 üreten Th17 alt grubunu ve dendritik hücrelerden antijen sunumunu da uyarır. IL-23 sinyalizasyonu JAK-STAT yoluyla üzerinden olur.^[10]

Romatoid artrit olgularında serumda ve sinovyal sıvıda IL-23 düzeyi yüksek saptanırken, p19 alt ünitesinin de sinovyal fibroblastlarda sunumu artmıştır. RA'da IL-23 serum düzeyleri hastalık aktivitesi ile korele bulunurken, sinovyal sıvı IL-23 düzeyleri de erozyonlar ile korele bulunmuştur. Psoriyatik deri plaklarındaki monosit ve dendritik hücrelerde, IL-23'ün p19 ve p40 alt ünite sunumları yüksek düzeydedir. AS hastalarının periferik kanında da IL-23R sunan T hücre oranları yüksektir. Genel olarak SpA grubu hastalarda da, serumda IL-23 düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek bulunmuştur. IL-23'ün salmonella ve mikobakteri enfeksiyonlarına ve çeşitli patojenlere karşı immün yanıt ve vücut savunmasında önemli olduğunu düşündüren veriler de vardır.^[10]

Oral IL-12/IL-23 inhibitörü olan **apilimod mesilat** RA'da yapılan bir pilot çalışmada başarısız bulunmuştur. Oysa, IL-12 ile IL-23'ün ortak alt ünitesi olan p40'ı bağlayan bir insan monoklonal antikoru olan **ustekinumab** ise, özellikle PsA ve AS tedavisinde umut vermektedir. Halen PsA ve AS hastalarında ustekinumab'ın etkinlik ve güvenliliği çeşitli klinik çalışmalarda araştırılmaktadır.^[10] Halen ustekinumab ülkemizde sadece psoriasis tedavisinde geri ödeme almış ve kullanıma girmiştir.

Kaynaklar

1. Epstein AA, Kremer JM, Siegel E. Applying biologic therapies to the management of patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:577.
2. Siegel J. Biosimilars in rheumatology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015: 522-9.
3. Shim H. One target, different effects: a comparison of distinct therapeutic antibodies against the same targets. *Exp Mol Med* 2011;43:539-49.
4. Taylor PC. Tumor necrosis factor-blocking therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015:492-510.
5. Gabay C. Cytokine neutralizers: interleukin-1 inhibitors. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015:479-84.
6. Keystone E, O'Neil MA. Interleukin-6 inhibition. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015:485-91.
7. Vital EM, Dass S, Emery P. B-cell depletion. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015: 472-8.

8. Choy EH. T-cell costimulation and other directed therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015:468–71.
9. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244–79.
10. Gizinski AM, Fox DA. Emerging therapeutic targets: GM-CSF, IL-17, and IL-23. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015:518–21.
11. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;51 Suppl 5:v38–47.
12. Caso F, Costa L, Del Puente A, et al. Pharmacological treatment of spondyloarthritis: exploring the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional disease-modifying antirheumatic drugs and biological therapies. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6:328–38.
13. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:428–38.
14. Steigerwald KA, Ilowite NT. Novel treatment options for juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8:559–73.
15. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, et al. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor alpha-expressing cells: comparison among infliximab, etanercept, and adalimumab. *Arthritis Rheum* 2008;58:1248–57.
16. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1323–32.
17. Weir D, Athwal D, Brown D, et al. A new generation of high-affinity humanized pegylated Fab fragment anti-tumor necrosis factor- α antibodies. *Therapy* 2006;3:535–45.
18. Deeks ED. Certolizumab pegol: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2013;73:75–97.
19. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:286–92.
20. McDonnell T, Ioannou Y, Rahman A. PEGylated drugs in rheumatology – why develop them and do they work? *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:391–6.
21. Pasut G. Pegylation of biological molecules and potential benefits: pharmacological properties of certolizumab pegol. *BioDrugs* 2014; 28 Suppl 1:S15–23.
22. Palframan R, Airey M, Moore A, Vugler A, Nesbitt A. Use of bio-fluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Immunol Methods* 2009;348:36–41.
23. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al.; Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884–994.
24. Yasui K. Immunity against *Mycobacterium tuberculosis* and the risk of biologic anti-TNF- α reagents. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:45.
25. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:571–82.
26. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098–104.
27. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, et al.; BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766–72.
28. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007;57:756–61.
29. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522–8.
30. Keser G, Direskeneli H, Akkoç N ve ark. TNF- α Engelleyici ilaç kullanan olguların tedavi öncesinde tüberküloz açısından değerlendirilmesi ve alınması gerekli önlemler. RAED II. Uzlaş Toplantısı Raporu, 7 Mayıs 2005, İzmir.
31. Clark DA. Do anti-TNF- α drugs increase cancer risk in rheumatoid arthritis patients? *Inflammopharmacology* 2013;21:125–7.
32. Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 2011;63:1479–85.
33. Matucci A, Petroni G, Nencini F, Pratesi S, Maggi E, Vultaggio A. Anti-drug antibodies and clinical implications. *Clinical Dermatology* 2013;2:77–80.
34. Lallemand C, Meritet JF, Blanchard B, Lebon P, Tovey MG. One-step assay for quantification of neutralizing antibodies to biopharmaceuticals. *J Immunol Methods* 2010;356:18–28.
35. van Schie KA, Hart MH, de Groot ER, et al. The antibody response against human and chimeric anti-TNF therapeutic antibodies primarily targets the TNF binding region. *Ann Rheum Dis* 2015;74:311–4.
36. Sari I, Akar S, Birlik M, Sis B, Onen F, Akkoc N. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *J Rheumatol* 2006;33:1411–4.
37. Mourão AF1, Rustin M, Isenberg D. Exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: description of 3 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:408–10.
38. Malek A, Sager R, Schneider H. Maternal-fetal transport of immunoglobulin G and its subclasses during the third trimester of human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1994;32:8–14.
39. Goebel NA, Babbey CM, Datta-Mannan A, Witcher DR, Wroblewski VJ, Dunn KW. Neonatal Fc receptor mediates internalization of Fc in transfected human endothelial cells. *Mol Biol Cell* 2008;19:5490–505.

40. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509.
41. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:625–39.
42. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:232–41.
43. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu Rev Immunol* 1998;16:27–55.
44. Dinarello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol* 2013;25:469–84.
45. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* 2002;4 Suppl 3:S233–42.
46. Davies R, Choy E. Clinical experience of IL-6 blockade in rheumatic diseases – implications on IL-6 biology and disease pathogenesis. *Semin Immunol* 2014;26:97–104.
47. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5):R141.
48. Gout T, Ostör AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* 2011;30:1471–4.
49. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460–9.
50. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:616–25.
51. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:694–702.
52. Lopez-Olivo MA, Amezcaga Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD007356.
53. Perosa F, Prete M, Racanelli V, Dammacco F. CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J Intern Med* 2010;267:260–77.
54. 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 (Oxford)* 1999;38:1150–2.
55. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:205–11.
56. Karadağ Ö, Kaşifoğlu T, Özer B ve ark. Romatolojik hastalarda biyolojik ilaç kullanımı öncesi (viral) hepatit tarama kılavuzu. *RAED Dergisi* 2015;7:28–32.
57. Toussiro E, Bereau M. The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy under biological agents used in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2014;13:121–7.
58. Solomon GE. T-cell agents in the treatment of rheumatoid arthritis – 2012 update. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2012;70:191–4.
59. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006;355:1018–28.
60. Cutolo M, Nadler SG. Advances in CTLA-4-Ig-mediated modulation of inflammatory cell and immune response activation in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2013;12:758–67.
61. Herrero-Beaumont G, Martínez Calatrava MJM, Castaneda S. Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile. *Reumatol Clin* 2012;8:78–83.
62. Choy EH. Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:510–8.
63. Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:437–49.
64. Rochford R, Riggs JE, Clavo A, Ernst DN, Hobbs MV. Differential effects of CD28 costimulation upon cytokine production by CD4+ and CD8+ T cells. *Immunobiology* 2004;209:513–22.
65. Bigbee CL, Gonchoroff DG, Vratisanos G, Nadler SG, Haggerty HG, Flynn JL. Abatacept treatment does not exacerbate chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Arthritis Rheum* 2007;56:2557–65.
66. Davis PM, Abraham R, Xu L, Nadler SG, Suchard SJ. Abatacept binds to the Fc receptor CD64 but does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Rheumatol* 2007;34:2204–10.
67. Khraishi M, Russell A, Olszynski WP. Safety profile of abatacept in rheumatoid arthritis: a review. *Clin Ther* 2010; 32:1855–70.
68. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807–16.
69. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1065–71.