

## Romatolojide Biyolojik Ajanların Kullanımı

Sinem SAĞ<sup>1</sup>, Kemal NAS<sup>1</sup>

Öz	Yayın Bilgisi
<p>Moleküler biyoloji alanında yaşanan gelişmeler romatolojik hastalıkların tedavisi için yeni yaklaşımların önünü açmıştır. Romatolojik hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılması tedavide yeni hedefler ortaya çıkmasını sağlamıştır. Biyolojik ajanların kullanıma girmesi ile birçok romatolojik hastalığın tedavisinde remisyon artık daha gerçekçi bir hedef gibi görülmektedir. Biz bu yazıda, romatolojik hastalıklarda son yıllarda kullanımı giderek artan biyolojik ajanların etki mekanizmaları, klinik kullanımları, etkinlik ve güvenlik verilerini paylaşacağız.</p> <p><b>Anahtar Kelimeler:</b> Biyolojik ajanlar, sitokinler, T-lenfositler, B-lenfositler</p>	<p>Gönderi Tarihi:09.05.2017</p> <p>Kabul Tarihi:16.05.2017</p> <p>Online Yayın Tarihi: 31.06.2017</p> <p><b>Sorumlu Yazar</b></p> <p>Kemal NAS</p>

## Use of Biological Agents in Rheumatology

Sinem SAĞ<sup>1</sup>, Kemal NAS<sup>1</sup>

Abstract	Article Info
<p>The advances in molecular biology have led to a variety of new treatment approaches for rheumatological diseases. The better understanding of the pathogenesis of rheumatological diseases has yielded new therapeutic targets. With the usage of biological agents in clinical practice the goal remission in rheumatic diseases has become a more realistic target. In this article we will share the mechanisms of action, clinical uses, efficacy and safety of biologic agents increasingly used in recent years in rheumatic diseases.</p> <p><b>Keywords:</b> Biological agents, cytokines, T-lymphocytes, B-lymphocytes</p>	<p>Received:09.05.2017</p> <p>Accepted:16.05.2017</p> <p>Online Published: 31.06.2017</p> <p><b>Corresponding Author</b></p> <p>Kemal NAS</p>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD., Romatoloji ve İmmünoloji BD. Sakarya

## GİRİŞ

Doksanlı yılların sonlarına doğru moleküler biyoloji alanında yaşanan gelişmeler, romatolojik hastalıkların tedavisi için yeni yaklaşımların önünü açmıştır. Romatolojik hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılması, tedavide yeni hedefler ortaya çıkmasını sağlamıştır.<sup>1</sup> Bu gelişmelerin temeli,

monoklonal antikorların tanımlanması ve yapılarının anlaşılmasına dayanmaktadır.<sup>2</sup> Biyolojik ilaçlar biyoteknolojik metodlar ile üretilen özelleşmiş proteinlerdir. Günümüzde romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), juvenil idiyomatik artrit (JIA), psoriatik artrit (PsA), psoriasis (PsO) ve otoinflamatuar hastalıklarda kullanımı ruhsatlanmış çok sayıda biyolojik ilaç vardır. Yaklaşık yirmi yıldır klinik

kullanımda olan bu ilaçlar, kullanıldıkları hastalıkların tedavilerinde yeni bir çığır açmıştır. Sadece hastalık aktivitesinin baskılanmasında değil, hastalığa bağlı gelişebilecek yapısal hasarın önlenmesinde, hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasında ve iş gücü kayıplarının önlenmesinde de önemli bir fark yaratmışlardır.<sup>3</sup> İnflamasyonda önemli bir yere sahip olan tümör nekroz faktörü (TNF) isimli sitokinin tanımlanması ve onu engellemek için biyoteknolojik metodlar ile yeni tedavilerin geliştirilmesi, romatoloji alanına ‘biyolojik ajan’ kavramının girmesini sağlamıştır.<sup>1,3</sup> Romatolojik hastalıklarda biyolojik ajanlar üç temel yaklaşımla tedaviyi hedefler: İlki patogeneze önemli olan bir sitokini engellemektir. Sitokinler hücreler arası iletişimi sağlayan neredeyse tüm biyolojik süreçlerde rolleri olan haberci moleküllerdir. İmmün yanıtın ortaya çıkması ve regülasyonunda önemlidirler. Sitokinleri ve reseptörlerini hedefleyen çok sayıda biyolojik ajan vardır. Diğer mekanizma T lenfositlerin aktivasyonu için gerekli olan ikinci sinyali önleyerek T hücrelerin aktive olmasını önlemektir. İnflamasyonda çok önemli görevleri olan T lenfositler bu sayede güvenli şekilde engellenebilmektedir. Üçüncü yaklaşım ise B hücrelerin sayısını azaltmayı hedeflemektir. Humoral immünitinin temel elemanları olan B lenfositlerin azalması, ilişkili inflamatuvar sürecin kontrolünü kolaylaştırır.

### *TNF BLOKERLERİ*

Tümör nekroz faktörü (TNF) temel olarak monosit, makrofajlar ve T-lenfositlerce üretilen romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriatik artrit, psoriasis, inflamatuvar barsak hastalıkları başta olmak üzere birçok hastalığının patogenezinde önemli rolü olan pleomorfik proinflamatuvar bir sitokindir.<sup>4,5</sup>

Günümüzde romatolojik hastalıkların tedavisinde yapıları birbirinden oldukça farklı TNF blokerleri kullanılmaktadır. Bu moleküllerin yapısını daha iyi anlamak için immünoglobulin G (IgG) yapısını hatırlamak iyi olacaktır. IgG molekülü antijen bağlayan 2 adet Fab kısmı ve kompleman proteinleri ile etkileşen sabit bir Fc kısmından oluşur. Fc kısmı sayesinde IgG’ler çeşitli hücrelerdeki Fc reseptörlerine (FcR) bağlanabilirler.<sup>6,7</sup> Bunlardan infliksimab (INF) ve adalimumab (ADA) monoklonal antikor yapısındadır.<sup>8,9</sup>

Etanercept (ETA) ise yapısal olarak diğer TNF inhibitörlerinden oldukça farklıdır. ETA insan IgG1 molekülünün Fc kısmına TNFR2’nin ekstraselüler parçasının eklenmesiyle elde edilen bir füzyon proteindir.<sup>8,10</sup> Bu farklılıklar isimlendirmede de dikkat çekmektedir. Monoklonal antikor yapısındakiler ‘- mab’ ile bitecek şekilde isimlendirilmişlerdir. ETA ise reseptör parçası içeren bir füzyon proteini olduğunu vurgulamak için ‘-sept’ takısımları alarak adlandırılmıştır.

TNF blokerleri etkilerini, TNF reseptörlerine bağlanmasını önleyerek gösterirler. Tüm anti-

TNF ilaçlar öncelikle sTNF'ye bağlanırlar. Soluable TNF özellikle TNFR'e bağlandığından pratikte TNFR1 inhibisyonu ön plandadır.<sup>8</sup>

Anti-TNF'ler uygulama şekilleri açısından da farklılıklar göstermektedirler. INF diğerlerinden farklı bir biçimde intravenöz olarak uygulanmaktadır. Subkutan uygulanan ETA, ADA da ilaç kan düzeyleri göreceli olarak sabit kalırken INF uygulamasını takiben ilaç kan konsantrasyonu hızlı şekilde artmaktadır.<sup>11</sup> Bu durum INF'da pik ilaç konsantrasyonunun ortalama ilaç konsantrasyonundan yaklaşık 50 kat fazla olmasına neden olmaktadır.<sup>7,15</sup> Bu farklılık klinik yanıtın daha hızlı alınması konusunda avantaj sağlayabilse de daha sonra ayrıntılı değinilecek olan immünojenisite açısından problem yaratabilmektedir.<sup>12,13</sup>

İmmünojenisite özellikle monoklonal yapıdaki TNF blokerleri açısından daha önemli bir sorun olarak görülmektedir. Kimerik yapısı nedeniyle INF'a karşı anti-kimerik antikolarlar (human antichimeric antibodies-HACA) geliştirebilmektedir. Kimerik yapıda olmayan diğer anti-TNF'lere karşı da antikolarların geliştiği gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda romatoid artrit hastalarında anti-TNF tedaviler altında saptanan 'anti-drug' antikolarlarının insidansı ADA için % <1-87, INF için % 6-61, , ETA için % 0-18, olarak bulunmuştur.<sup>13,14</sup> Bu antikolar çoğu vakada ilacın etkinliğini azaltacak şekilde nötralizan özellik göstermemektedir.<sup>16</sup> Anti-TNF ilaçların metotreksat ile birlikte kullanılmalarının, ilaca karşı gelişebilecek

antikor cevabını belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir.<sup>14</sup>

TNF'ye karşı geliştirilmiş olan kimerik bir monoklonal antikolar olan infliksimab 3-5 mg/kg dozunda 0.-2.-6. haftalarda yapılan yükleme dozlarının ardından 8 haftada bir tekrarlanan dozlar şeklinde uygulanır. Yetersiz yanıt alındığında 10 mg/kg'a kadar doz artırımı yapılabilir ya da doz intervalleri 4 haftada bir kadar azaltılabilir. Kimerik yapısı antikimerik antikolar gelişimine neden olduğu için metotreksat ile kullanılması gereklidir.<sup>15</sup>

Etanercept metotreksat olmaksızın monoterapi olarak reçetelenebilir. ETA haftada 2 kez 25 mg ya da haftada bir 50 mg dozunda subkutan yolla uygulanır. ETA tedavisi sırasında da anti-ilaç antikolar oluşabilir; fakat bu antikoların nötralizan olmadıkları gösterilmiştir.<sup>16</sup>

Adalimumab, metotreksat ile birlikte ya da monoterapi şeklinde kullanılabilir. Etkinliği arttırdığı ve anti-ilaç antikoların gelişimini azalttığı için metotreksat ile birlikte kullanılması tercih edilmektedir. İki haftada bir subkutan yol ile 40 mg dozunda uygulanır. Yetersiz yanıt alındığında doz haftada bir 40 mg şeklinde arttırılabilir.

Anti-TNF ilaçların kullanımı sırasında çeşitli enfeksiyonlar görülebilmektedir. İntravenöz antibiyotik kullanımı yada hospitalizasyon gerektiren bakterial enfeksiyon riski, TNF blokeri kullananlarda, sadece DMARD tedavisi alanlara göre 1-3 kat artmıştır.<sup>17</sup> Bu enfeksiyonların ortaya çıkması, özellikle

tedavinin ilk 6 ayında olur. Aktif enfeksiyon varlığında anti-TNF ilaçlar kullanılmamalı; listeria, non-tüberküloz mikobakteria, histoplazmosis, koksidiomikozis gibi kontrol altına alınmalarında makrofaj fonksiyonları ve granülom oluşumu önemli olan fırsatçı enfeksiyonlara dikkat edilmelidir. Bu enfeksiyonların monoklonal antikör yapısındaki TNF inhibitörlerini kullananlarda ya da günlük 10 mg'ın üzerinde steroid alanlarda daha sık, ETA alanlarda ise göreceli az olduğu öne sürülmüştür.<sup>18</sup> Anti-TNF ilaçların kullanımı sırasında latent tüberküloz enfeksiyonunun reaktivasyonu veya yeni tüberküloz enfeksiyonu kabaca 2 kat artmıştır. Bu tüberküloz enfeksiyonlarının ise yaklaşık yarısı miliyer ya da ekstrapulmoner tüberkülozdur. Tüberküloz riskinin INF, ADA gibi monoklonal TNF blokerlerinde ETA'dan daha fazla olduğu öne sürülmüştür.<sup>19</sup> Bu fark, kullanılan TNF blokerinin yapısal özelliklerinden kaynaklanabileceği gibi ilacın kullanıldığı popülasyondaki tüberküloz enfeksiyonu prevalansına da bağlı olabilir.<sup>18</sup> Anti-TNF tedaviler başlanmadan hastalar aktif tüberküloz enfeksiyonu açısından incelenmeli, aktif tüberküloz enfeksiyonu varlığında anti-TNF ilaçlara başlanmamalıdır.

Latent tüberküloz enfeksiyonu açısından ise hastalar akciğer grafisi, ppd testi ya da quantiferon testi ile taranmalı ve gerekli durumlarda izoniazid profilaksisi verilmelidir.<sup>18</sup>

Enfeksiyonlar konusunda kronik hepatit enfeksiyonları da önemlidirler. Anti-TNF'ler kronik HBV enfeksiyonunu reaktifte edebilirler. Bu nedenle reaktivasyon riski taşıyan hastalara profilaktik anti-viral tedavi başlanmalıdır.<sup>18</sup> HCV enfeksiyonu ciddi bir reaktivasyon riski göstermese de TNF blokerleri başlanmadan gereken taramalar yapılmalıdır.<sup>19</sup> Hepatit reaktivasyonu olmaksızın anti-TNF ilaçların kullanımı sırasında farklı serilerde % 0,1-17,6 gibi değişen oranlarda ılımlı transaminaz yükseklikleri bildirilmiştir. Çoğunlukla anti-TNF ilacın kesilmesini gerektirmeyen bu transaminaz yüksekliklerinin izlenmesi sonucu, zamanla düzeldiği görülür. TNF blokerinin yanı sıra kullanılan DMARD'ların ve izoniazidin de bu durumdan sorumlu olabileceği unutulmamalıdır.<sup>18</sup> Günümüzde ilaçların lenfoma riskinde artış yapmadığı, altta yatan hastalığın neden olduğu düşünülmektedir.<sup>18</sup> TNF blokeri ilaçların kullanımı sırasında solid kanserlerde de bir artış olmamaktadır.<sup>21</sup> Anti-TNF tedaviler non-melanom cilt kanserinde artışa neden olabilmektedirler. Bu ciddi bir risk artışı değildir. TNF blokeri kullananlarda 1000 hasta-yılında 18.9 bulunan non-melanom cilt kanseri, DMARD kullanan RA hastalarında 1000 hasta-yılında 12.7 olarak saptanmıştır.<sup>22</sup> Her insan gibi anti-TNF tedavi almakta olan hastalar da gelişebilecek yeni cilt lezyonları için dikkatle izlenmeli ve gerekli durumlarda dermatoloji konsültasyonu istenmelidir.<sup>18</sup> TNF blokerlerinin kullanımı sırasında enjeksiyon sonrası cilt

reaksiyonları, infüzyon reaksiyonları Anti-TNF ilaçlar psoriasis tedavisinde etkili oldukları halde bazı vakalarda anti-TNF tedavi altında paradoksik şekilde psoriasis ya da psoriasis benzeri cilt lezyonları tetiklenebilmektedir.<sup>18</sup> TNF blokerlerinin kullanımı sırasında antinükleer antikor (ANA), anti-DNA gibi otoantikörlerin pozitifleşebildiği bildirilmiştir; ancak bu otoantikörler çoğunlukla klinik bir bulguya neden olmamaktadır. Nadiren Lupus benzeri otoimmün hastalıklar ortaya çıkabilmektedir (18). Demiyelinizan hastalık ve optik nörit öyküsü olan hastalara; evre 3-4 kalp yetmezliği olanlara TNF inhibitörü ilaçlar önerilmemektedir. İleri evre kalp yetmezliği olanlarda TNF blokerlerinin kullanımı morbidite ve mortaliteyi arttırabilmektedir.<sup>23</sup> TNF blokerlerinin keşfi ve klinik kullanıma girmeleri glukokortikoidlerin bulunuşundan sonra romatoloji alanındaki en büyük gelişmedir. Başta RA ve AS olmak üzere romatolojik hastalıkların tedavisinde yeni bir çığır açmışlardır. Remisyon bu ilaçların kullanıma girmesi ile artık daha gerçekçi bir hedef haline gelmiştir. Günümüzde klinik pratikte kullandığımız 3 farklı TNF blokeri yapıları gereği farklı özelliklere sahip olsalar da etkinlik ve güvenilirlik verileri bazı farklılıklar dışında birbirlerine oldukça benzerdir.

### *TOCİLİZUMAB*

Son yıllarda IL-6 ve reseptörlerini hedefleyen tedavilerin sonuçları umut vericidir. IL-6'nın RA'nın lokal ve sistemik bulgularında önemli rol oynaması nedeniyle tedavide IL-6 inhibisyonun

hedeflenmesi mantıksal bir yaklaşımdır. RA'lı hastaların serumlarında yüksek IL-6 ve solubl(s)IL-6R seviyeleri hastalık ciddiyeti ve radyolojik hasar ile korele bulunmuştur.<sup>24</sup> Sinoviyal fibroblastlar ve makrofajlar IL-1s, IL-6, IL-17 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin kaynağını oluşturur. IL-6, Th17 proinflamatuvar lenfositlerin gelişimi ve B-hücrelerinin aktivasyonu, fibroblastların, osteoklastların, makrofajların stimülasyonu gibi immün sistemde çeşitli etkilere sahiptir. IL-6 sinoviyal proliferasyonun yanı sıra RANKL aktivasyonu ve osteoklast matürasyonunu stimüle ederek pannus oluşumunda da rol oynar. IL-6 eklem üzerine etkileri yanında sistemik etkileri de olan multiple etkili bir sitokindir.<sup>25,26</sup> Hipotalama-pituiter-adrenal aks stimülasyonu ile yorgunlukta, hepatositlerden hepsidin ekspresyonunu artırarak anemide ve karaciğerden akut faz proteinlerinin (özellikle C-reaktif protein (CRP)) üretiminde önemli rol oynar.<sup>27</sup>

RA patogenezinde IL-6'nın bu fonksiyonları IL-6'nin RA tedavisinde hedef haline gelmesine neden olmuştur. Tocilizumab (TCZ), IL-6R karşı geliştirilmiş ilk insan monoklonal antikorudur. Membrana bağlı (mIL-6R) ve sIL-6R'lerine yüksek afinite ile bağlanarak, IL-6 aracılı sinyal yolunu bloke eden, humanize IgG1 monoklonal antikorudur. Yarı ömrü 10-13 gündür. TCZ, transmembran proteinlerinin dimerizasyonunun inhibisyonuyla, IL-6'in proinflamatuvar etkilerini bloke eder. Böylece Janus-activated kinase

(JAK)/signal transduktörler ve aktivatörler of transcription (STAT) aracılı intraselüler sinyal geçişi bloke olur.<sup>25-27</sup>

RA'da 4 mg/kg veya 8 mg/kg ayda bir 1 saatte gidecek intravenöz (IV) infüzyon şeklinde kullanılır. Genellikle 8 mg/kg dozu, 4 mg/kg'dan daha etkilidir. DMARD-yanıtsızlarda 4 mg/kg daha az etkili olmasına rağmen DMARD veya MTX'la kombinasyonda 4 veya 8 mg/kg kullanılır. Japonyada ve Avrupada 8 mg/kg/ay onaylanmışken, FDA 4 mg/kg ile başlanıp klinik duruma göre 4 haftada (hf) bir 8 mg/kg çıkılmasını önermektedir.  $\geq 100$  kg üzerinde maksimum doz 800 mg olarak önerilir.<sup>27,28</sup>

TCZ, Japonya'da RA dışında Castleman's hastalığında onaylıdır; ayrıca onaylanmamış olmakla birlikte sekonder amiloidoz, polimyaljiya romatika, erişkin Still hastalığı, polimiyozit, sistemik skleroz, dev hücreli arterit gibi hastalıklarda etkili olduğuyla ilgili çeşitli vaka raporları vardır. Hafif semptomlu lupusta, dirençli Takayasu arteritinde alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Tersine vaka serilerinde ve klinik çalışmalarda aksiyel spondiloartropatilerde ve psoriatik artritte etkili bulunmamıştır.<sup>27</sup>

İnfüzyon sırasında 4 mg/kg ve 8 mg/kg dozlarında en sık yan etki hipertansiyon (% 1) iken, infüzyon sonrası ilk 24  $\leq$  en sık yan etki baş ağrısı ve cilt (kaşıntı, urtiker) reaksiyonlarıdır.<sup>29</sup> Ciddi infüzyon reaksiyonları sıklıkla ilk dozlarda

ve 4 mg/kg dozlarında sıklıktır. Tedavinin kesilmesini gerektiren ciddi hipersensivite reaksiyonları % 0,1-0,2 rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle 2. ve 4. infüzyonlar sırasında görülmüştür; ancak infüzyon reaksiyonu ilk infüzyon sırasında ve premedikasyon alan hastalarda dahi görülebilir.<sup>30,31</sup> TCZ tedavisi sırasında en sık görülen YE'ler, enfeksiyonlar ve laboratuvar anormalliklerdir.<sup>27,29</sup>

Yirmi dört hafta takipli ACT-SURE çalışmasında; sDMARD ve TNFi yanıtsız 1680 RA hastasında TCZ 8 mg/kg dozunda, enfeksiyon ve diğer yan etki oranı anti-TNF'lere benzer bulunmuştur.<sup>32</sup> Nötropeni, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde (KCFT) yükselme insidansı yüksektir ve olayın ciddiyetine göre doz azaltılması, ara verilmesi veya kesilmesi gerekebilir. Ek olarak lipolizin ve hepatik LDL reseptörlerinin azalması nedeniyle TCZ kullanırken, TG, LDL yüksekliği oluşabilir. Tipik olarak ilk 6 hf'da oluşur ve statin tedavisi gerekebilir.<sup>27,29</sup>

### RITUXIMAB

Romatoloji alanında B hücrelere yönelik tedavi çalışmaları özellikle son 7-8 yılda belirgin bir ivme kazanmış ve bu süreç sonucunda rituksimab (RTX) RTX 2006 yılında RA tedavisinde kullanım onayı almıştır. Anti-CD20 monoklonal bir antikor olan RTX'in hastalığın belirti ve semptomlarını iyileştirdiği ve RA hastalardaki radyografik hasarları azalttığı görülmüştür.<sup>33,34</sup> B hücreler immün yanıtta

anahtar rol oynayan hücrelerdir. Direkt antijen sunumu yapabildikleri gibi antijen sunan hücrelerin fonksiyonlarını da aktive ederler. T hücre aktivasyonu ve farklılaşması, foliküler dendritik hücrelerin farklılaşması ve RA sinovyumunda germinal merkez benzeri yapıların organizasyonunda da düzenleyici rol oynarlar. Romatoid sinovyumda CD4 (+) T hücre aktivasyonu, B hücre foliküllerinin varlığına bağlıdır ve B hücre deplesyonu sonucunda T hücrelerin interferon gamma ve interlökin-1 yapımı da inhibe olur. B lenfositleri plazma hücrelerinin öncül hücreleri olduklarından antikor üretiminden de sorumludurlar.<sup>35,36</sup> RF ve CCP'nin RA semptomları ortaya çıkmadan önce serumda bulunabildiklerinin gösterilmesi de etyopatogeneizde erken humoral immünitinin rolünü göstermektedir.<sup>37</sup> RTX, bugün için TNF $\alpha$  inhibitörlerine dirençli veya tüberküloz, malignite gibi nedenlerle bu ajanların kullanılmadığı RA hastalarında iyi bir seçenektir. Özellikle RF pozitif olgularda daha ön planda düşünülebilir. Yan etki açısından güvenilir olması ve iki hafta aralıkla 6 ayda bir kullanım kolaylığı, kullanım öncesi TNF $\alpha$  inhibitörlerinde yapılmakta olan tüberküloz yönünden tarama testlerine RTX kullanımı öncesi gereksinim olmaması ilacın olumlu özellikleridir. Romatoid artrit tedavisinde RTX kullanımı ile ilgili 11 yıldır yapılan çalışmaların uzun dönem güvenlik açısından analiz edildiği bir sistematik değerlendirmede RTX'in uzun

dönem kullanımında iyi tolere edildiği gözlemlenmiştir.<sup>38</sup> Bu derleme, RTX RA açık uçlu prospektif çalışmada toplanmış ve RTX ile tedavi edilmiş ek 401 tane hasta ile 2854 ilave hasta yılını kapsamaktadır.<sup>39</sup> Hiçbir yeni güvenlik riski belirlenmemiştir ve RTX'e 11 yıl maruz kalanlarda herhangi bir advers olay oranında artış görülmemiştir. Bronkospazm da dâhil olmak üzere düşük-orta düzeyde infüzyon reaksiyonları RTX sırasında ya da sonrasında % 20 oranında görülmektedir ve 100 mg IV metilprednizolon ve antihistamin ile profilaksi önerilmektedir.<sup>40</sup> Ciddi reaksiyonlar nadirdir.<sup>41</sup> RTX'in enfeksiyon riskini hangi oranda artırdığı belirgin değildir. Randomize çalışmalarda RTX ile birlikte enfeksiyonlarda herhangi bir indirgenme yoktur ve randomize olmayan araştırmalarda enfeksiyona rastlanmasına rağmen RTX'in etkisi belirlenmemiştir.<sup>42,43</sup> İlerleyici çok odaklı lökoensefalopati RTX için oldukça nadir bir komplikasyondur ve çoklu immünsüpresif tedavi alan hastalarda daha sık görülür.<sup>44</sup> RTX tedavisine başlamadan önce hepatit C (HCV) ve B virüsleri (HBV) serolojisi kontrol edilmelidir. HCV-pozitif hastalar RTX tedavisinden sonra yüksek oranda hepatik alevlenme riski taşır.<sup>45</sup> RTX sonrasında HBV reaktivasyonları tanımlanmıştır ve önleyici olarak lamivudin göz önünde bulundurulabilir.<sup>46</sup> Pnömosistis carinii pnömoni için profilaktik tedavi tavsiye edilir.<sup>47</sup> Daha uzun süreli gözlemsel araştırmalarda öncesinde siklofosfamide (CYC) maruz kalanlar başta

olmak üzere hastaların % 33-71'inde ve özellikle tekrarlayan RTX dozları sonrasında immünoglobulin seviyesinde azalma rapor edilmiş, çok az sayıda hasta IV immünoglobulin replasmanı almıştır.<sup>48-51</sup>

## KAYNAKÇA

1. Grisar J. Biologicals and how they revolutionized rheumatology. Wiener Medizinische Wochenschrift 2015;165(1):1-2.
2. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975;256(5517):495-7.
3. Vivar N, van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. F1000Prime Rep 2014;6:31.
4. Feldmann M, Steinman L. Design of effective immunotherapy for human autoimmunity. Nature 2005;435(7042):612-9.
5. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. Int Immunol 2015;27(1):55-62.
6. Weir N, Athwal D, Brown D, Foulkes R, Kollias G, Nesbitt A, et al. A new generation of high affinity humanized PEGylated Fab fragment anti-tumor necrosis factor-alpha antibodies. Therapy 2006;3:535-45.
7. Deeks ED. Certolizumab pegol. A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2013;73(1):75-97.
8. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld GJ, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther 2008;117(2):244- 79.
9. Weir N, Athwal D, Brown D, Foulkes R, Kollias G, Nesbitt A, et al. A new generation of high affinity humanized PEGylated Fab fragment anti-tumor necrosis factor-alpha antibodies. Therapy 2006;3:535-45.
10. Ertenli I, Kalyoncu U. Anti-TNF agents: Overview and basic differentiations. Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2010;3(2):1-8.
11. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists: how do they differ? Semin Arthritis Rheum 2005;34(5 Suppl 1):12-8.
12. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheumatism 2002;46(6):1451-9.
13. Meroni PL, Valesini G. Tumor nekrosis factor alpha antagonists in the treatment of rheumatoid arthritis: an immunological perspective. BioDrugs 2014;28(Suppl 1):5-13.
14. Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. Semin Arthritis Rheum 2005;34(5 Suppl 1):19-22.
15. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedweld FC, Kalden JR, et al.



- Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med* 2000;343(22):1594-602.
16. Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A, et al. The immunogenicity safety and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(1):40-6.
17. Salliot C, Gossec L, Ruysen- Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, et al. Infections during tumor necrosis factor- alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(2):327- 34.
18. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Updated consensus statement on biological agents for treatment of rheumatic diseases, 2012. *Annals of Rheumatic Disease* 2013;72(Suppl 2):2- 34.
19. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al. 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 Rheumatism* 2009;60(7):1884- 94.
20. Li S, Kaur P, Chan V, Berney S. Use of tumor necrosis factor-alpha antagonists infliximab, etanercept and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol* 2009;28(7): 787-91.
21. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7): 1136-45.
22. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of nonmelanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(8):1431-9.
23. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 2008;156(2):336-41.
24. De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, Peruzzi B, Paro R, Longo M, et al. Impaired iskeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3551-63.
25. Kim GW, Lee NR, Pi RH, Lim YS, Lee YM, Lee JM, et al. IL-6 inhibitors for treatment of RA: past, present, and future. *Arch Pharm Res* 2015;38(5):575-84.
26. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(1):15-24.

27. Shetty A, Hanson R, Korsten P, Shawagfeh M, Arami S, Volkov S, et al. Tocilizumab in the treatment of RA and beyond. *Drug Desing, Drug Des Devel Ther* 2014;8:349-64.
28. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, Ferdinand CB, Burmester GR, Dougados M, et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis* 2013;72(4):482-92.
29. Navarro-Millan I, Singh JA, Curtis JR. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. *Clin Ther* 2012;34(4):788-802.
30. 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.
31. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with RA in Japan. *J Rheumatol* 2014;41(1):15-23.
32. Alvaro-Gracia JM, Fernandez-Nebro A, Garcia-Lopez A, Guzman M, Blanco FJ, Navarro FJ, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs or tumor necrosis factor inhibitors: subanalysis of Spanish results of an open-label study close to clinical practice. *Rheumatol Clin* 2014; 10(2):94-100.
33. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2793-806.
34. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009;68(2):216-21.
35. Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol* 2001;2(9):764-6.
36. Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(3):246-53.
37. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50(2): 380-6.
38. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid

- Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol* 2015;42(10):1761-6.
39. Loveless J, Olech E, Pritchard CH, Chai A, Kelman A, Klearman M. An open-label, prospective study (SUNDIAL) of the safety of rituximab in combination with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis (SUNDIAL). *Arthritis Rheum* 2009;60 Suppl 10 :1660.
40. Bouldouyre MA, Cohen P, Guillevin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):606.
41. Lowndes S, Darby A, Mead G, Lister A. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol* 2002;13(12):1948- 50.
42. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221-32.
43. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Walsh M, Westman K, Jayne DR, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3): 211-20.
44. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum* 2012;64(9):3043-51.
45. Sagnelli E, Pisaturo M, Sagnelli, Coppala N. Rituximab-based treatment, HCV replication, and hepatic flares. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:945950.
46. Wang YH, Fan L, Wang L, Zhang R, Xu J, Fang C et al. Efficacy of prophylactic lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013;21(5):1265-71.
47. Tsai MJ, Chou CW, Lin FC, Chang SC. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus after rituximab therapy. *Lupus* 2012;21(8):914-8.
48. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64(11):3760-9.
49. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Meaux-Ruault N, Grasland A, Zoulim A, LE Guen J, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2012;39(1):125-30.
50. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sanchez-Menendez M, Ytterberg SR, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012;64(11):3770-8.
51. Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, Warnatz K, Peter HH, Lebrecht D, et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations

and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. PLoS One 2012;7(5):e37626.