Biyolojik Ajanlara Güncel Bir Bakış

Dr. Bekir DURMUŞ
İnönü Üniversitesi
Tıp Fakültesi
FTR AD

Tarihçe

- Monoklonal antikorların (mAb) tıpta kullanımı 1975'te hayvanlarda hibridoma teknolojisinin geliştirilmesi ile başlamıştır.
- İlk larak 1986'da fare CD23 monoklonal antikoru transplantasyon hastalarında kullanılmıştır.
- mAb'ların ilk uygulamaları, insan immun sistemi tarafından reddi ile sonuçlanmıştır.

Tarihçe

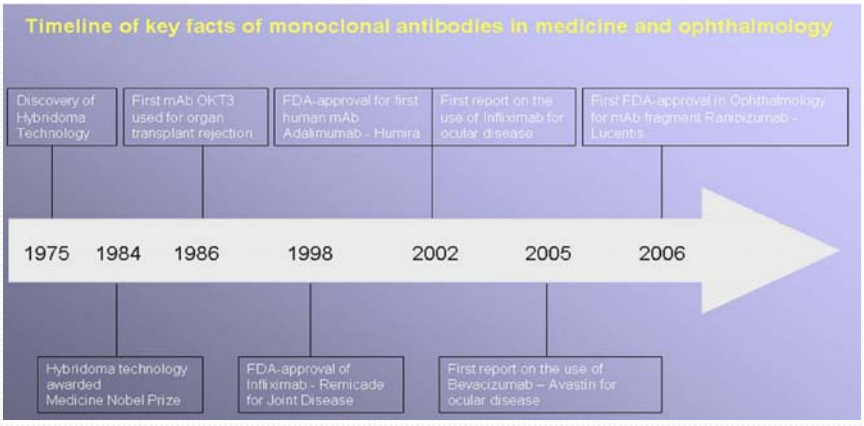
- Biyoteknolojideki ilerlemeler yüksek kalitede şimerik, humanize ve tamamen insan mAb'larından oluşan tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır.
- İlk geliştirilen insan mAb'u adalimumab'tır.
- Bu alandaki gelişmeler; neoplastik, romatolojik ve infeksiyöz hastalıklarda kullanılan umut verici ilaçların elde edilmesine yol açmaktadır.

Fig. 1. Schematic description of the four main types of mAbs composition for therapeutics. Purple: mouse sequences; green: human sequences; orange circle: areas of glycosilation.

Therapeutic monoclonal antibodies in ophthalmology

Eduardo B. Rodrigues [a,*], Michel E. Farah [a], Maurício Maia [a], Fernando M. Penha [a], Caio Regatieri [a], Gustavo B. Melo [a], Marcelo M. Pinheiro [b], Carlos R. Zanetti [c]

E.B. Rodrigues et al. / Progress in Retinal and Eye Research 28 (2009) 117–144



2010

1996 yılından beri klinik çalışmalarda kullanılan insan mAb'u sayısı 131'dir.

- 59'u kanser tedavisi için geliştirilmiştir (%45);
  - Bu 59 ajandan sadece 2'si FDA tarafından onaylanmıştır (panitumumab, ofatumumab).
  - 1'i onay aşamasındadır (ipilimumab),
  - 11'i de tamamlanmak üzeredir (%)22).
- 131 ajanın 36'sı immunolojik hastalıkların tedavisinde denenmiştir (%28);
  - İmmunomodulatör insan mAb'larında kabul oranı antineoplastik ajanlara göre daha yüksektir (%33);
  - Bu grupta onaylanmış 5 ajan vardır (adalimumab, golimumab, ustekinumab, denosumab ve canakinumab)
  - 1 ajan da kabul aşamasındadır.
  - 8'I de sonuçlanmak üzeredir.

OUTLOOK

Development trends for human monoclonal antibody therapeutics

Aaron L. Nelson, Eugen Dhimolea and Janice M. Reichert

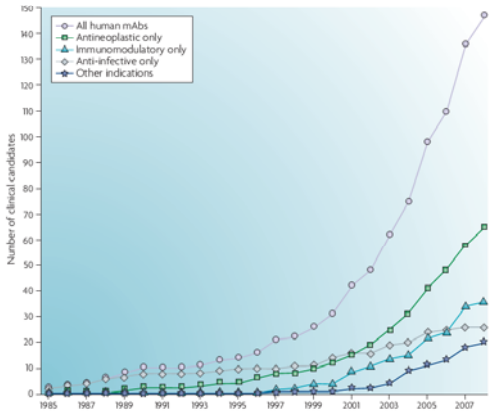


Figure 2 | **Cumulative number of human mAbs entering clinical study between 1985 and 2008.**

Bugün (*Mart 2012 verilerine göre)*

- ABD ve AB'nde bugüne kadar piyasaya çıkmış olan 34 biyolojik ajan bulunmaktadır.
  - Bu ajanların 28'i halen kullanımdadır.
  - 6 biyolojik ajan ise çeşitli nedenlerle piyasadan çekilmiştir.
  - ABD ve AB dışında ise 2 biyolojik ajan satışa sunulmuştur.
    - Bu iki ajan ise Küba ve Japonya tarafından geliştirilmiştir.

Marketed therapeutic antibodies compendium

Janice M. Reichert

Landes Bioscience; Austin, TX USA

Table 1. Therapeutic monoclonal antibodies marketed or in review in the European Union or United States

International non-proprietary name (Trade name)	Manufacturing cell line	Type	Target	First EU (US) approval year
Abciximab (Reopro®)	Sp2/0	Chimeric IgG1κ Fab	GPIIb/IIIa	1995* (1994)
Rituximab (MabThera®, Rituxan®)	CHO	Chimeric IgG1κ	CD20	1998 (1997)
Basiliximab (Simulect®)	Sp2/0	Chimeric IgG1κ	IL2R	1998 (1998)
Palivizumab (Synagis®)	NS0	Humanized IgG1κ	RSV	1999 (1998)
Infliximab (Remicade®)	Sp2/0	Chimeric IgG1κ	TNF	1999 (1998)
Trastuzumab (Herceptin®)	CHO	Humanized IgG1κ	HER2	2000 (1998)
Alemtuzumab (MabCampath, Campath-1H®)	CHO	Humanized IgG1κ	CD52	2001 (2001)
Adalimumab (Humira®)	CHO	Human IgG1κ	TNF	2003 (2002)
Tositumomab-I131 (Bexxar®)	Hybridoma	Murine IgG2aλ	CD20	NA (2003)
Cetuximab (Erbitux®)	Sp2/0	Chimeric IgG1κ	EGFR	2004 (2004)
Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)	CHO	Murine IgG1κ	CD20	2004 (2002)
Omalizumab (Xolair®)	CHO	Humanized IgG1κ	IgE	2005 (2003)
Bevacizumab (Avastin®)	CHO	Humanized IgG1κ	VEGF	2005 (2004)
Natalizumab (Tysabri®)	NS0	Humanized IgG4κ	α4-integrin	2006 (2004)
Ranibizumab (Lucentis®)	*E. coli*	Humanized IgG1κ Fab	VEGF	2007 (2006)
Panitumumab (Vectibix®)	CHO	Human IgG2κ	EGFR	2007 (2006)
Eculizumab (Soliris®)	NS0	Humanized IgG2/4κ	C5	2007 (2007)
Certolizumab pegol (Cimzia®)	*E. coli*	Humanized IgG1κ Fab, pegylated	TNF	2009 (2008)
Golimumab (Simponi®)	Sp2/0	Human IgG1κ	TNF	2009 (2009)
Canakinumab (Ilaris®)	Sp2/0	Human IgG1κ	IL1b	2009 (2009)
Catumaxomab (Removab®)	Hybrid hybridoma	Rat IgG2b/mouse IgG2a bispecific	EpCAM/CD3	2009 (NA)
Ustekinumab (Stelara®)	Sp2/0	Human IgG1κ	IL12/23	2009 (2009)
Tocilizumab (RoActemra, Actemra®)	CHO	Humanized IgG1κ	IL6R	2009 (2010)
Ofatumumab (Arzerra®)	NS0	Human IgG1κ	CD20	2010 (2009)
Denosumab (Prolia®)	CHO	Human IgG2κ	RANK-L	2010 (2010)
Belimumab (Benlysta®)	NS0	Human IgG1λ	BLyS	2011 (2011)
Raxibacumab (Pending)	NS0**	Human IgG1κ	*B. anthracis* PA	NA (In review)
Ipilimumab (Yervoy®)	CHO	Human IgG1κ	CTLA-4	2011 (2011)
Brentuximab vedotin (Adcentris®)	CHO	Chimeric IgG1κ; conjugated to monomethyl auristatin E	CD30	In review (2011)
Pertuzumab (Pending)	CHO	Humanized IgG1κ	HER2	In review (in review)

Marketed therapeutic antibodies compendium

Janice M. Reichert

Landes Bioscience; Austin, TX USA

Table 2. Therapeutic monoclonal antibodies withdrawn or discontinued from marketing in the European Union or United States

International proprietary name (Trade name)	Manufacturing cell line	Type	Target	First EU (US) approval year
Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3®)	Hybridoma	Murine IgG2a	CD3	1986* (1986)
Nebacumab (Centoxin®)	Hybridoma	Human IgM	Endotoxin	1991* (NA)
Edrecolomab (Panorex®)	Hybridoma	Murine IgG2a	EpCAM	1995* (NA)
Daclizumab (Zenapax®)	NS0	Humanized IgG1κ	IL2R	1999 (1997)
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®)	NS0	Humanized IgG4κ	CD33	NA (2000)
Efalizumab (Raptiva®)	CHO	Humanized IgG1κ	CD11a	2004 (2003)

Note: Information current as of March 10, 2012. *European country-specific approval. Abbreviations: CD, cluster of differentiation; CHO, Chinese hamster ovary; EpCAM, epithelial cell adhesion molecule; IL, interleukin; NA, not approved. Sources: European Medicines Agency public assessment reports, United States Food and Drug Administration (drugs@fda), the international ImMunoGeneTics information system® (www.imgt.org/mAb-DB/index).

Table 3. Therapeutic monoclonal antibodies approved outside the European Union or United States

International proprietary name (Trade name)	Manufacturing cell line	Type	Target	First approval year
Nimotuzumab (TheraCIM®, BIOMAB-EGFR®)	NS0	Humanized IgG1κ	EGFR	1999
Mogamulizumab	[Not found]	Humanized IgG1κ	CCR4	2012

Note: Information current as of March 30, 2012. Abbreviations: CCR, chemokine receptor; EGFR, epidermal growth factor receptor.

İsimlendirme

Biyolojik ajanların isimlendirilmesinde belirli kısaltmalar kullanılmaktadır:

- *--cept* : Reseptör füzyon proteinleri,
- *--mab* : Monoklonal antikorlar (mAb),
- *--ximab* : Şimerik monoklonal antikorlar,
- *--(z)umab* : İnsan monoklonal antikorları

Etki mekanizması

Biyolojik ajanlar üç ana yolla etkili olmaktadırlar:

- Sitokin fonksiyonlarını bozmak,
- T hücre aktivasyonu için gerekli olan sinyalleri bloke etmek,
- B hücre düzeyini azaltmak

Sitokin inhibisyonu

Günümüzde sitokin fonksiyonlarını inhibe etmek için üç farklı yöntem kullanılmaktadır:

- Sitokinlere karşı monoklonal antikorlar,
- Solubl reseptör antagonistleri,
- Hücre yüzey reseptörlerine karşı kullanılan antagonist füzyon proteinleri

Sitokin inhibisyonu

Monoklonal antikorlar (mAb):

- Monoklonal antikorlar sitokinlerden daha yüksek düzeyde solubl reseptörlere affinite gösterirler.
- Monoklonal antikorlar hücre yüzeyine bağlı yani solubl olmayan reseptörlere de bağlanabilirler.
- İnfliximab, adalimumab ve certolizumab bu grup içerisinde yer alırlar.

Sitokin inhibisyonu

Solubl reseptör antagonistleri:

- Bu moleküller hedef sitokine bağlanarak sitokinin hücredeki reseptörüne bağlanmasını önleyerek etkilerini gösterirler.
- Bu grupta ilk geliştirilen ajan etanercept'tir.
- Etanercept, IgG'nin Fc parçasına bağlanan bir füzyon proteinidir.

Sitokin inhibisyonu

Hücre yüzey resepör antagonistleri (füzyon proteinleri):

- Hücre yüzey reseptör antagonistleri biyolojik olarak inaktif olan ve membran reseptörlerine yapışmak için sitokinlerle yarışan protein parçacıklarıdır.
- Reseptör antagonistlerinin etkili olabilmesi için resptörlerin %90'ından fazlasını bağlaması gerekmektedir.
- Bundan dolayı tedavide yüksek doz reseptör antagonistine ihtiyaç olduğundan, bu proteinler genellikle TNF inhibitörlerinden daha az etkilidirler.
- Bu grupta ilk geliştirilen ajan anakinra'dır.
- Anakinra bir rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir.

Anti-TNF ajanlar

Anti-TNF ajanlar:

Bugün FDA tarafından onaylanmış 5 TNF inhibitörü vardır:

- Etanercept
- Infliximab
- Adalimumab
- Golimumab
- Certolizumab

Anti-TNF ajanlar

Etanercept:

- Solubl TNF reseptör füzyon proteinidir.
- Bir etanercept molekülü iki TNF molekülünü bağlar.
- RA, Poliartiküler JIA, AS, Psöriyazis ve PsA'te FDA onayı almıştır.

Anti-TNF ajanlar

Infliximab:

- TNF'e karşı direkt etkili şimerik bir monoklonal antikordur.
- RA, AS, Çocuk ve yetişkin inflamatuar barsak hastalıkları (Crohn ve ülseratif kolit), Psöriyazis ve PsA'te FDA onayı vardır.

Anti-TNF ajanlar

Adalimumab:

- Tamamiyle insan monoklonal antikorudur.
- Daha az antikor geliştirme özelliğine sahiptir.
- RA, AS, Psöriyazis ve PsA, Crohn hastalığı ve JIA'te endikedir.

Anti-TNF ajanlar

Certolizumab:

- İnsan monoklonal antikorudur.
- Hem membranöz hem de solubl TNF'I nötralize eder.
- Diğer monoklonal antikorlardan farklı olarak (adalimumab, infliximab, golimumab) Fc parçası içermez.
- Bu özelliğinden dolayı kompleman aktivasyonu, antikor bağımlı hücresel sitotoksisite veya apoptozise yol açmaz.
- Crohn ve RA tedavisinde FDA onayı almıştır.

Anti-TNF ajanlar

Golimumab:

- İnsan monoklonal antikorudur.
- TNF-alfa'nın solubl ve membranöz her iki aktif formunu da nötralize eder.
- RA, AS ve PsA tedavisinde endikasyonu mevcuttur.

Sitokin inhibisyonu

IL-1 inhibisyonu:

- IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) IL-1'i inhibe eden doğal bir glikoproteindir.
- IL-1Ra sinoviyal hücreler ve kondrositler tarafından PG ve MMP sentezlenmesini inhibe eder ve mononükleer hücrelerin ekleme infiltrasyonunu önler.
- IL-1 inhibitörleri RA ve diğer enflamatuar artritlerin tedavisinde TNF inhibitörlerine göre daha az etkilidirler.
- Ancak otoinflamatuar (periyodik) sendromların tedavisinde etkili ajanlardır.
- IL-1 inhibisyonu akut gut artritli bazı hastalarda da etkili olmaktadır.

Sitokin inhibisyonu

IL-1 inhibisyonu yapan ajanlar:

- Anakinra,
- Canakinumab,
- Rilonacept

IL-1 inhibisyonu

Anakinra:

- Rekombinant insan IL-1Ra'dir.
- 18 yaşından büyük RA'li hastaların tedavisinde onay almış olmasına rağmen TNF inhibitörleri kadar etkili değildir.
- TNF inhibitörleri ile kombine tedavide kullanımı da ciddi yan etkiler nedeniyle önerilmemektedir.
- Periyodik sendromların tedavisinde daha etkin olabileceği düşünülmektedir.

IL-1 inhibisyonu

Canakinumab:

- Anti-IL-1β monoklonal antikorudur.
- Yarı ömrü anakinraya göre daha uzundur.
- Diğer tedavilere yanıt vermeyen akut gut artritinde önerilebilir.
- Familyal soğuk otoinflamatuar sendromu (FCAS) ve Muckle-Wells sendromunda FDA onayı vardır.

IL-1 inhibisyonu

Rilonacept:

- IL-1 reseptör füzyon proteinidir.
- Kriyopirinle ilişkili periyodik sendromlar, familyal soğuk otoinflamatuar sendromu (FCAS) ve Muckle-Wells sendromunda FDA onayı vardır.
- Akut gut artritli hastalarda da denenmektedir.

Sitokin inhibisyonu

IL-6 inhibisyonu:

- IL-6, hem proenflamatuar hem de antienflamatuar etkilere sahiptir.
- RA'te yüksek sinoviyal IL-6 seviyeleri hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur.
- Sistemik JIA'te de serum IL-6 değerleri yüksek seyreder.
- Tocilizumab IL-6 blokeri olan bir ajandır.

IL-6 inhibisyonu

Tocilizumab:

- IL-6'ya karşı geliştirilmiş olan insan monoklonal antikorudur.
- Hem membranöz hem de solubl IL-6 reseptörlerine bağlanmak için IL-6 ile yarışır.
- RA tedavisinde onay almıştır
- Bazı ülkelerde sistemik JIA ve Castelman sendromunun tedavisi için de onayı vardır.

T hücre aktive edici sinyallerinin azaltılması

Kostimülasyon blokajı:

- Kostimülatörler T hücre aktivasyonuna yol açarlar.
- Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili antijen-4 (CTLA-4) bir kostimülatör olarak T hücre aktivasyonunu regüle eder.
- Abatacept bu grupta geilştirilen ilk ajandır.

Kostimülasyon blokajı

Abatacept (CTLA4-Ig):

- Bir füzyon proteinidir.
- RA ve JIA tedavisinde FDA onayı vardır.
- Abatacept'in de anakinra gibi diğer anti-TNF ajanlarla birlikte kullanımı önerilmemektedir.

B hücre deplesyonu

B hücre düzeyinin azaltılması:

- CD20'nin hücre yüzeyine ekspresyonu B hücre aktivasyonuna yol açar.
- B hücre deplesyonu bazı romatizmal hastalıkların tedavisinde önemli bir yaklaşımdır.
- Rituximab CD20'ye karşı geliştirilmiş bir mAb'dur.

B hücre deplesyonu

Rituximab:

- B hücre deplesyonuna neden olur.
- Antikor bağımlı sitotoksisite, hücre büyümesinin durdurulması ve B hücre apoptozisine de yol açtığı düşünülmektedir.
- B hücre deplesyonu RF, anti-dsDNA gibi otoantikor düzeylerini etkileyebilmektedir.
- RA, Wegener granülomatozis ve mikroskobik polianjiit, non-Hodgkin lenfoma ve KLL tedavisinde endike olan bir ajandır.

Solubl hedeflere yönelik diğer mAb'lar ve füzyon proteinleri

Kompleman faktör 5:

- Eculizumab, komplemana bağlı hücre lizisini ve aktivasyonunu inhibe eder.
- Eculizumab paroksismal nokturnal hemoglobinuri tedavisinde endikedir.

Immunoglobulin E:

- Omalizumab
- Omalizumab orta ve şiddetli dirençli astım tedavisinde endikedir.

Solubl hedeflere yönelik diğer mAb'lar ve füzyon proteinleri

IL-12/23 p40:

- Ustekinumab; IL-12 ve IL-23'ün ortak subuniti olan p40'a karşı geliştirilmiş bir mAb'dur.
- Ustekinumab şiddetli plak psöriyaziste endikedir.

Solubl hedeflere yönelik diğer mAb'lar ve füzyon proteinleri

RANK-L reseptör aktivatörü (NF-kB ligand):

- Denosumab RANK-L reseptörüne karşı geliştirilmiş bir ajandır.
- Denosumab; osteoklast formasyonu, sayısı ve yaşam süresini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu engeller.
- Postmenapozal osteoporoz tedavisinde endikedir.

Hücre yüzeyine yönelik diğer mAb'lar ve füzyon proteinleri

CD3:

- Muromonab-CD3; 1981'de ilk biyolojik ajan olarak akut allogreft rejeksiyonunun tedavisinde kullanılmıştır.
- Anti-CD3 mAb'lar otoimmun hastalıkların tedavisinde denenmektedir.

CD11a (LFA-1):

- CD11a lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1 (LFA-1)'in subunitidir.
- T lenfosit ve trombosit aktivasyonuna yol açar
- Efalizumab orta ve şiddetli plak psöriyazis tedavisinde endikedir.
- Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)'ye yol açması nedeniyle ABD'de 2009'da piyasadan çekilmiştir.

Hücre yüzeyine yönelik diğer mAb'lar ve füzyon proteinleri

CD25

- CD25, IL-2'nin subunitidir.
- Basiliximab (Simulect®) and daclizumab (Zena-pax®) endikasyon almış iki ajandır.
- Her ikisi de organ transplantasyonunda doku reddini önlemek amacıyla endikasyon almıştır.

Very late antigen-4 (CD49d):

- VLA-4 integrin ailesindendir.
- Natalizumab tekrarlayan multiple skleroz ve şiddetli Crohn hastalığının tedavisinde onay almıştır
- Natalizumab'da PML ile ilişkisi saptanınca piyasadan çekilmiştir.

Hücre yüzeyine yönelik diğer mAb'lar ve füzyon proteinleri

CD52

- CD52 B ve T hücre yüzeyinde eksprese edilir.
- Alemtuzumab kronik B hücreli lenfositik lösemi tedavisinde endikedir.

CD152 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4):

- CD152 sitotoksik T lenfosit antijeni-4 olarak da bilinir.
- T hücre aktivasyonunda negatif regülatör rol oynar.
- İpilimumab geç evre metastatik melanoma tedavisinde endike olan bir ajandır.

Hücre yüzeyine yönelik diğer mAb'lar ve füzyon proteinleri

Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR):

- EGFR tirozin kinaz aktivitesine sahiptir
- Cetuximab ve panitumumab
- Her ikisi de yüksek EGFR eksprese eden kolorektal kanserlerde endikedir.

Hücre yüzeyine yönelik diğer mAb'lar ve füzyon proteinleri

Glycoprotein (GP) IIb/IIIa

- GP IIb/IIIa bir integrin resptörüdür.
- Abciximab akut iskemik koroner hastalığında trombozu önlemek amacıyla endikasyonu olan bir ajandır.

CD58 (lymphocyte function associated antigen-3):

- Alefacept, LFA-3 antijenine karşı geliştirilmiştir.
- Orta ve şiddetli seyirli plak psöriyazis tedavisinde endikasyon almıştır.

Biyolojik ajanların endikasyonları

- Biyolojik ajanlar romatolojik hastalıkların dışında da birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır:
  - Non-hodgkin lenfoma
  - Kolorektal kanserler
  - KML
  - ALL
  - Mide kanserleri
  - Meme kanserleri
  - Organ transplantasyonu
  - Koroner arter hastalığı
  - Enflamatuar göz hastalıkları
  - Psöriyazis
  - Enflamatuar barsak hastalıkları
  - Multipl skleroz
  - Paroksismal nokturnal hemoglobinüri
  - Şiddetli astım

Therapeutic Antibodies Against Cancer

Mark J. Adler, MD[a,b,*], Dimiter S. Dimitrov, PhD, ScD[c]

Table 1
Therapeutic monoclonal antibodies against cancer approved or in review in the European Union (EU) or United States (US) (information current as of August 2011)

Name	Trade Name	Type	Indication First Approved	First EU (US) Approval Year
Rituximab	MabThera, Rituxan	Anti-CD20; chimeric IgG1	Non-Hodgkin lymphoma	1998 (1997)
Trastuzumab	Herceptin	Anti-HER2; humanized IgG1	Breast cancer	2000 (1998)
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	Anti-CD33; humanized IgG4	Acute myeloid leukemia	NA (2000[a])
Alemtuzumab	MabCampath, Campath-1H	Anti-CD52; humanized IgG1	Chronic myeloid leukemia	2001 (2001)
Tositumomab + ^{131}I-tositumomab	Bexxar	Anti-CD20; murine IgG2a	Non-Hodgkin lymphoma	NA (2003)
Cetuximab	Erbitux	Anti-EGFR; chimeric IgG1	Colorectal cancer	2004 (2004)
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	Anti-CD20; murine IgG1	Non-Hodgkin lymphoma	2004 (2002)
Bevacizumab	Avastin	Anti-VEGF; humanized IgG1	Colorectal cancer	2005 (2004)
Panitumumab	Vectibix	Anti-EGFR; human IgG2	Colorectal cancer	2007 (2006)
Catumaxomab	Removab	Anti-EpCAM/CD3; rat/mouse bispecific mAb	Malignant ascites	2009 (NA)
Ofatumumab	Arzerra	Anti-CD20; human IgG1	Chronic lymphocytic leukemia	2010 (2009)
Ipilimumab	Yervoy	Anti-CTLA-4; human IgG1	Metastatic melanoma	2011 (2011)
Brentuximab vedotin	Adcetris	Anti-CD30; chimeric IgG1; immunoconjugate	Hodgkin lymphoma, systemic ALCL	NA (2011)

Therapeutic Antibodies Against Cancer

Mark J. Adler, MD[a,b,*], Dimiter S. Dimitrov, PhD, ScD[c]

Table 2
The 4 top-selling therapeutic antibodies in 2010 (in billion US$)

Rank (2009)	Name	Target	Type	Company	Sales
2 (3)	Bevacizumab	VEGF	Humanized IgG	Genentech Roche Chugai	6.973
3 (4)	Rituximab	CD20	Chimeric IgG	Genentech Biogen-IDEC Roche	6.859
6 (7)	Trastuzumab	HER2	Humanized IgG	Genentech Chugai Roche	5.859
18 (19)	Cetuximab	EGFR	Chimeric IgG	Eli Lilly BMS Merck Serono	1.791

The numbers denote ranking out of all therapeutic proteins in 2010; numbers in parentheses are for 2009. Currencies as of March 2012: 1 € = 1.33 US$; 1 CHF = 1.11 US$; 1 Yen = 0.01 US$; 1 DKK = 0.18 US$; 1 SEK = 0.15 US$.

Romatoid artrit

Anti-TNF ajanlar:

- RA tedavisinde onay almış 5 anti-TNF ajan mevcuttur:
  - Etanercept
  - Infliximab
  - Adalimumab
  - Golimumab
  - Certolizumab
- Bu ajanların hepsinin etkinliği, yüksek sayıda hasta içeren çok sayıda RKÇ ile ispatlanmıştır.
- Bu ilaçların hepsi de tek başına veya mtx ile birlikte hem hem başlangıç tedavisi olarak hem de diğer klasik DMARD'lara cevap vermeyen orta ve şiddetli aktif RA'li hastalarda endikedir.

Romatoid artrit

Hafif seyirli, erken dönem RA'li hastalarda;

- ACR'a göre biyolojik ajanlar hafif seyirli, erken dönem RA'li hastalarda önerilmemektedir

Erken dönem orta düzeyde aktif RA'li hastalarda;

- 25 mg/hafta mtx tedavisine yanıt vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda diğer klasik DMARD'lar veya anti-TNF ajanlar kullanılabilir.
- Anti-TNF'ler RA'da daha etkili ajanlar oldukları için anakinra'ya tercih edilmelidir.
- Infliximab'a karşı otoantikor gelişme ihtimali daha yüksektir.

Romatoid artrit

Erken dönem şiddetli seyreden RA'li hastalarda;

- Mtx'a cevap alınamayan hastalarda ödeme sıkıntısı yoksa anti-TNF tercih edilmelidir.
- Ödeme sıkıntısı olan durumlarda ise leflunomid önerilmektedir.
- Certolizumab pegol ve golimumab ile ilgili veriler de bu ilaçların monoterapi olarak kullanımının etkinliğini göstermesine rağmen, uzun dönem veriler yeterli değildir.
- Infliximab'ın daha çok diğer immunsupresif ilaçlarla (mtx, leflunomid) kombine kullanımı önerilmektedir.

Romatoid artrit

Persistan olarak aktif seyreden RA'li hastalarda;

- Biyolojik ajanlar klasik DMARD'larla kombine kullanılabilirler.
- Yan etki riskinin artması nedeniyle birden fazla biyolojik ajanın kombine kullanımından kaçınılmalıdır.
- Mtx ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda biyolojik ajanların mtx ile kombinasynu zorunlu değildir. Diğer DMARD'ların kombinasyonu da kullanılabilir.

Romatoid artrit

- Bir anti-TNF ajana yeterli cevap alınamaması diğerine de cevap alınamayacağı anlamına gelmemektedir.
- Ancak yapılan çalışmalarda genellikle birinci anti-TNF'e göre ikincide iyileşme parametrelerine cevap düzeyinde azalma gözlenmektedir.
- Anti-TNF sayısı arttıkça ACR20-50-70 cevapları da düşmektedir.
- Genellikle etkisizlik durumunda ikinci bir anti-TNF tercih edilir.
- İkinci anti-TNF'in bırakılma nedeni genellikle birinci ile aynıdır (yan etki, cevapsızlık).
- İkinci anti-TNF'e de yanıtsızlık sözkonusu ise genel yaklaşım biyolojik ajanın sınıfını değiştirmektir.
- Bu durumda genellikle abatacept (T hücre inhibitörü) veya rituximab (B hücre inhibitörü) tercih edilmektedir.

Romatoid artrit

- Rituximab, diğer DMARD'lara cevap vermeyen persistan RA'li hastalarda oldukça faydalı bir ajandır.
- RF ve anti-CCP pozitif hastaların seronegatif hastalara göre rituximaba cevabı daha belrgindir.
- Özellikle ilk enjeksiyon sonrası infüzyon reaksiyonları sıktır.
- Enjeksiyon öncesi premedikasyon önerilmektedir (parcetamol, metilprednizolon, klorfeniramin)

Romatoid artrit

- *Anakinra;*
  - Anakinra, IL-1Ra olarak RA tedavisinde kullanılmaktadır.
  - RA'da orta düzeyde etkinliği gösterilmiştir.
- *Tocilizumab;*
  - Tocilizumab, bir IL-6 inhibitörü olarak RA'da etkinliği kanıtlanmış ve endikasyon almış bir ajandır.
  - Genellikle iyi tolere edilmekle birlikte dislipidemiye yol açabilmektedir
- *Denozumab;*
  - Osteoklastik aktiviteyi inhibe edici etkisinden faydalanmak amacıyla RA'da denenmektedir.
  - Plasebo ile karşılaştırıldığında eklem erozyonlarındaki progresyonu azaltabileceği radyografik olarak gösterilmiştir.

Romatoid artrit

- Tüm bu tedavilerin etkisizliği durumunda son dönemlerde hematopoetik kök hücre transplantasyonunun etkinliği üzerinde durulmaktadır.

Ankilozan spondilit

- ABD ve AB'nde AS tedavisi için FDA onayı almış 4 anti-TNF ajan bulunmaktadır.
- Bugüne kadar yapılan çalışmalarda adalimumab, infliximab ve etanercept'in benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.
- Bu ilaçların direkt olarak karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur.
- Ancak indirekt karşılaştırmalarda, AS hastalarının %80 kadarı bu ajanlardan herhangi birine cevap vermektedirler.
- Hastaların yaklaşık yarısında takip parametrelerinde en az %50 iyileşme gözlenmektedir.
- İlaçlara cevap tipik olarak hızlıdır.
- Uzun dönemde de etkin görünmektedirler.
- Golimumab ile elde edilen sonuçlar da diğer anti-TNF ajanların sonuçlarına benzemektedir.

Ankilozan spondilit

AS'de anti-TNF tedaviye cevabın daha belirgin olduğu durumlar;

- Genç yaş
- Kısa hastalık süresi
- CRP yüksekliği
- MR'da aktif sakroileit varlığı

Bu hastaların %80'inde %50'den fazla iyileşme gözlenmektedir.

Ankilozan spondilit

- Herhangi bir anti-TNF ajanı tolere edemeyen ya da etkili olmayan hastalarda genellikle diğer anti-TNF'ler etkili olmaktadır.
- Anti-TNF kullanımı üveit tekrarını da azaltmaktadır.
- Hastaların çoğunda ilacın bırakılması ile relaps gözlenmektedir.
- Eldeki veriler, anti-TNF ajanların AS'li hastalarda kemik dansitesini artırdığını göstermektedir.
- Üç ayrı çalışmada lomber vertebrada BMD değerlerinde başlangıç değerlerine göre ortalama %3.2-3.6 arasında, kalçada ise %1.8-2.0 civarında artış gözlenmiştir.

Ankilozan spondilit

- Radyografik progresyonu durdurabildiklerine dair ikna edici kanıtlar yoktur.
- Hayvan çalışmalarında enflamasyon ve kemik remodelinginin muhtemelen ayrı prosesler olduğu, anti-TNF ajanların sadece enflamasyonda etkili olduğu görüşü benimsenmektedir.
- Anti-TNF tedavisi ile hastaların çoğunda ciddi düzelmeler görülürken neden bazı hastalarda bu ilaçlara cevap alınamadığı hala bilinmemektedir

Ankilozan spondilit

- Sakroiliak eklemde B hücre infiltrasyonunun varlığı AS'li hastalarda rituximab ile olumlu sonuçlar alınabileceğini düşündürmüştür.
  - Hiç anti-TNF tedavi almamış 20 hastada 24 hafta sonunda rituximab ile anlamlı etkinlik sağlanmıştır.
- Abatacept'in RA'daki etkinliğine rağmen, AS hastalarında etkin olmadığı bulunmuştur.
- Bugünkü verilerle, anti-TNF'ler dışındaki diğer biyolojik ajanların AS'de etkili olduğuna dair yeterli kanıt henüz yoktur.

Psöriyatik artrit

- PsA tedavisinde anti-TNF ajanların etkinliği kanıtlanmıştır.
- PsA tedavisinde onay almış TNF inhibitörleri;
  - Etanercept
  - Infliximab
  - Adalimumab
  - Golimumab

Psöriyatik artrit (PsA)

- Anti-TNF ajanlarla (etanercept, infliximab, adalimumab) ile ilgili çok sayıda çalışmada bu ajanların hem cilt lezyonları hem de eklem bulgularında etkin oldukları kanıtlanmıştır.
- Bir yıllık verilerde radyografik progresyonun anti-TNF'lerle daha az olduğu vurgulanmaktadır .
- Norveç ve İngiliz kayıtlarında 1 yıl süre ile ilaca devam oranı %75 olarak belirtilmiştir.
- İspanyol kayıtlarında infliximab, adalimumab ve etanercept tedavisine devam oranı ise 3 yıl sonunda %73'tür.

Psöriyatik artrit

- Golimumab ile ilgili GO-REVEAL çalışmasında 405 PsA'li hasta çalışmaya alınmıştır.
- 14 hafta sonunda golimumab grubunda, ACR20, PASI skorları, tırnak bulguları, daktilit ve entezit bulgularında anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir.
- Bir yılın sonunda eklem ve cilt bulgularındaki iyilik halinin devam ettiği tespit edilmiştir.

Psöriyatik artrit

Deneysel tedaviler:

- *Alefacept*
  - 185 hastadan oluşan bir RKÇ'da alefacept+mtx ve plasebo+mtx karşılaştırılmış,
  - 24 hafta sonunda ACR20 cevabı alefacept grubunda anlamlı olarak üstün bulunmuştur.
- *Efalizumab*
  - Efalizumab Çok merkezli plasebo kontrollü bir RKÇ'da plasebodan etkili bulunmamıştır.
  - Efalizumab PML riski nedeniyle ABD'de piyasadan çekilmiştir. Ancak bazı ülkelerde kullanımına devam edilmektedir.

Psöriyatik artrit

- *Ustekinumab*
  - Ustenikumab ile ilgili bir RKÇ'da 146 PsA'li hasta ACR20 cevapları plaseboya üstün bulunmuş, hastaların büyük çoğunluğunda iyileşme 3 yıl devam etmiştir.
- *Abatacept*
  - Anti-TNF ve klasik DMARD'lara yeterli cevab alınamayan 176 PsA'li hastada abatacept ile plasebo karşılaştırılmış, 6 ay sonunda ACR20 cevabının abatacept grubunda daha iyi olduğu gösterilmiştir.
- Ixekizumab ve secukinumab (IL-17 blokerlerii) ile ilgili iki çalışmada her iki ajanın da PsA'te faydalı olabileceği belirtilmiştir.

Juvenil idiyopatik artrit (JIA)

- Poliartiküler JIA tedavisinde anti-TNF ajanların şiddetli seyirli hastalarda kullanılması önerilmektedir.
- JIA tedavisinde onay almış biyolojik ajanlar;
  - Etanercept
  - Adalimumab
  - Abatacept

Juvenil idiyopatik artrit (JIA)

- Poliartiküler hastalıkta anti-TNF'ler sistemik tutulumlu hastalardan daha etkindir. Bunun nedeni olarak, her iki varyantta farklı sitokinlerin rol oynaması gösterilmektedir.
- Sistemik hastalıkta IL-1 ve IL-6 prodominant sitokinler olarak rol oynadıklarından, anakinra ve tocilizumab bu grup hastalarda daha etkin görünmektedir.
- Biyolojik ajanlar sistemik JIA'te şiddetli seyirli refrakter hastalarda önerilmektedir.
- İlk seçenek olarak anakinra tercih edilmelidir. İkincil tercih olarak da IL-6 inhibitörleri önerilmektedir.

SLE

- Anti-B lenfosit antikorların SLE'li dirençli hastalarda faydalı olacağı düşünülmektedir.
- Rituximab'ın siklofosfamid ve yüksek doz kortikosteroidlerle kombinasyonunun ümit verici olduğuna dair gözlemsel çalışmalar mevcuttur.
- Ancak 257 hastadan oluşan bir RKÇ'da (EXPLORER) Rituximab'ın siklofosfamid olmadan prednizon ile kombinasyonunun plasebo+prednizona üstün olmadığı gösterilmiştir.
- Çok sayıda hasta ile yapılan bir çalışmada (LUNAR), rituximab'ın lupus nefritinde etkili olmadığı görülmüştür.

SLE

- Belimumab ABD'de diğer tedavilere yanıt vermeyen antikor pozitif SLE hastalarında endikasyon almıştır.
- Uluslararası iki RKÇ'da (BLISS-52, BLISS-76) 1684 hasta toplam olarak çalışmalara alınmış.
- BLISS-52 çalışmasına aktif lupuslu, ANA ve anti-dsDNA pozitif 867 hasta çalışmaya alınmış;
- SLE-DAI'de en az 4 puanlık iyileşme gözlenmiştir.
- Ancak BLISS-76 çalışmasında 76hafta sonunda anlamlı iyileşmenin devam etmediği görülmüştür.

SLE

Deneysel tedaviler

- *Atacicept*
  - Atacicept bir B hücre inhibitörü olarak rol oynamaktadır.
  - 32 hastada Ig ve lenfosit düzeylerinde doza bağımlı düşüş saptanmıştır.
- *Epratuzumab*
  - Epratuzumab B hücre yüzeyinde bulunan CD22'yi bağlayan mAb'dur.
  - Epratuzumab non-Hodgkin lenfoma tedavisinde endikedir.
  - SLE tedavisinde umut verici bir ajan olarak görülmektedir.
- T hücre inhibisyonuna yol açan bir ajan olarak abatacept SLE'de denenmiştir.
  - Abatecept'in 118 hasta ile yapılan randomize bir çalışmada kardiyovasküler, muskuloskeletal ve kutanöz lupusta iyileşme sağlamadığı görülmüştür.

Osteoporoz

- Denosumab yüksek kırık riski olan postmenapozal osteoporoz tedavisinde endikasyon almıştır.
- Kırık önleyici etkisini gösteren karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur.
- Vertebral fraktürleri önleyici etkisinin teripatatid ve zolendronik asit ile benzer olduğu, alendronat'tan ise üstün olduğu gösterilmiştir.
- Ayrıca androjen tedavisi alan prostat kanserli hastalarda OP ve vertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiştir.
- Kemik metastazı olan hastalarda kırık, ağrı ve hiperkalsemi gibi sorunlarda zolendronik asit kadar etkili bulunmuştur.
- Multipl myelomalı hastalarda kemik döngüsünü azatlttığı radyolojik olarak gösterilmiştir.
- Denosumab hipokalsemisi olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- D vitamini eksikliği olan hastalarda da denosumab tedavisinden önce D vitamini eksikliği giderilmelidir.

Osteoartrit

- Tanezumab, nerve growth factor'e (NGF) karşı olan bir mAb'dur.
- Ağrı tedavisi için geliştirilmiştir.
- OA'li hastalarda 450 hastadan oluşan bir RKÇ'da yürüme sırasında diz ağrısında anlamlı azalmaya yol açmıştır.
- Ancak 2010 yılında FDA tanezumab ile ilgili çalışmaları hastalarda görülen kemik nekrozu nedeniyle durdurmuştur.

Behçet hastalığı

- TNF-alfa'nın inhibisyonu ile ilgili veriler Behçet hastalarında umut verici sonuçlar içermektedir
- Bu konuda daha çok infliximab ve etanercept ile ilgili çalışmalar mevcuttur.
  - Gözlemsel çalışmalarda Behçet'e bağlı göz tutulumunda infliximab ile oldukça başarılı ve hızlı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir.
- Etanercept ile oral ve genital ülserlerin başarılı bir şekilde tedavi edilebileceği bildirilmektedir.
  - 40 hasta ile yapılan plasebo kontrollü RKÇ'da; hastalarda oral ve genital ülserlerde, nodüler deri lezyonlarında, şiş eklem sayısında anlamlı iyileşme gözlenmiştir.

Behçet hastalığı

- Yine randomize bir çalışmada Rituximab'ın (+ Mtx + prednizolon) sitotoksik tedaviye dirençli retinal vasküliti olan Behçet'li hastalarda siklofosfamid (+ azatiyopirn + prednizolon)'ten daha etkili olduğu gösterilmiştir.

FMF

- Kolşisine dirençli FMF'li hastalarda az sayıdaki çalışma ve vaka sunumlarında etanercept, infliximab ve anakinra ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir.

Sekonder amiloidoz (AA)

- İlk jenerasyon anti-TNF'lerle (infliximab, etanercept) amiloidoz tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir.
- Anti-TNF ajanların etkinliklerinin direkt olarak serum amiloid düzeyini düşürme yetenekleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.
- Tocilizumab (anti-IL-6) ile de JIA ve RA'in komplikasyonu olarak gelişen AA amiloidozunda benzer etkinlik elde edilmiştir.

Erişkin Still hastalığı

- Erişkin Still hastalığının tedavisinde TNF inhibitörleri ile ilgili veriler vaka sunumu ve vaka serileri ile sınırlıdır.
- Etanercept, infliximab ve adalimumab ile elde edilen veriler başlangıçta umut verici olmakla birlikte zaman içerisinde etkinliğin kaybolduğu lehinedir.
- Mtx, kortikosteroidler ve etanercepte dirençli hastalarda anakinra'nın hastalık aktivitesini baskılamada etkili olduğu gözlenmiştir. Ancak sınırlı sayıda veri mevcuttur.
- Rituximab'ın diğer biyolojik ajanlara dirençli hastalarda kullanımı önerilmektedir.

Takayasu arteriti

- Dirençli Takayasu arteriti olan hastalarda anti-TNF ajanlarla ilgili deneyimler oldukça azdır.
- 15 hastadan oluşan kontrollü olmayan bir vaka serisinde, 14 hastada hem etanercept hem de infliximab ile anlamlı düzelme gözlenmiştir.

Sjögren sendromu

- Başlangıçta anti-TNF ajanlarla umut verici sonuçlar bildirilmesine rağmen, daha sonraki çalışmalarda hem infliximab hem de etanercept tedavisinin dirençli Sjögren'li hastalarda etkili olmadığı gösterilmiştir.

Relapsing polikondrit

- Relapsing polikondrit ile ilgili vaka sunumları ve vaka serileri infliximab ve etanercept'le ilgili başarılı sonuçlar bildirmektedir.
- Daha çok relapsing polikondritle ilişkili refrakter laringotrakeal hastalık, nekrotizan vaskülit, episklerit, aort kapak hastalığı, auriküler ve nazal kartilaj enflamasyonu olan hastalarda etkinlikleri gösterilmiştir.

Drug Name	Active substance & *Structure*	MoA	Half-life	Indications	Posology & administration
HUMIRA	**Adalimumab**, *100% human monoclonal antibody*	TNF-α inhibitor	14 days	RA (DMARD failure), JIA, AS, PsA, Ps, CD	**SC injection**, *40mg every other week (with MTX) or 40mg weekly as monotherapy*
ENBREL	**Etanercept**, *Fusion protein*	TNF-α and β inhibitor	~70 hours	RA (DMARD failure), JIA, AS, PsA, Ps	**SC injection**, *25mg twice weekly or 50mg once weekly*
REMICADE	**Infliximab**, *Chimeric monoclonal antibody*	TNF-α inhibitor	8–9.5 days	RA (DMARD failure), AS, PsA, Ps, CD, pedCD, UC	**IV infusion**, *3mg/kg over 2 hrs, additional 3mg/kg infusion at 2&6 wks, every 8 wks thereafter*
SIMPONI	**Golimumab**, *100% human monoclonal antibody*	TNF-α inhibitor	~12 days	RA (DMARD failure), AS, PsA	**SC injection**, *50 mg once a month*
CIMZIA *(not approved in Turkey)*	**Certolizumab pegol**, *Humanised monoclonal antibody*	TNF-α inhibitor	~14 days	RA (DMARD failure)	**SC injection**, *400mg at wks 0,2&4, followed by a maintenance dose of 200mg every 2wks*
MABTHERA	**Rituximab**, *Chimeric monoclonal antibody*	anti-CD20 *(an antigen on the surface of specific types of B cells)*	21 days *(following two 1000-mg IV infusions administered 2 weeks apart)*	RA (DMARD failure)	**IV infusion**, *1000mg, followed by a second 1000mg 2 weeks later (a course consists of two 1000-mg IV infusions)*
ACTEMRA	**Tocilizumab**, *Humanised monoclonal antibody*	IL-6 inhibitor	up to 23 days in JIA *(for adults not reported in SmPC)*	RA (TNF failure)	**IV infusion**, *8 mg/kg, once every 4 weeks*
ORENCIA	**Abatacept**, *Fusion protein (selective T-Cell Co-Stimulation Modulator)*	Inhibits interaction between CD80/CD86 and CD28 receptor	13.1 days at 10 mg/kg	RA (DMARD failure), JIA	**IV infusion**, *<60 kg=500 mg, 60 kg–100 kg=750 mg , >100 kg =1000 mg*

Sabrınız için teşekkür ederim

Kaynaklar

- Aaron L. Nelson, Eugen Dhimolea and Janice M. Reichert. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2010 Oct;9(10):767-74.
- Adler MJ, Dimitrov DS. Therapeutic antibodies against cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2012 Jun;26(3):447-81
- Clement J Michet, MD. Treatment of relapsing polychondritis. In: UpToDate, Peter H Schur (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- Dafna D Gladman, MD, FRCPC, Christopher Ritchlin, MD, MPH. Treatment of psoriatic arthritis. In: UpToDate, Joachim Sieper (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- David T Yu, MD. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults. In: UpToDate, Joachim Sieper (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

Kaynaklar

- David T Yu, MD. General guidelines for use of anti-tumor necrosis factor alpha agents in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. In: UpToDate, Joachim Sieper (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- Ellison L Smith, MD, Yusuf Yazici, MD. Treatment of Behçet's disease. In: UpToDate, John H Stone (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- Gene G Hunder, MD. Treatment of Takayasu arteritis. In: UpToDate, John H Stone (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- Hillel N Rosen, MD. Denosumab for osteoporosis. In: UpToDate, Clifford J Rosen (Ed), UpToDate,
- John H Stone, MD, MPH. Overview of biologic agents in the rheumatic diseases. In: UpToDate, Daniel E Furst (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

Kaynaklar

- John H Stone, MD. Randomized clinical trials in rheumatoid arthritis of biologic agents that inhibit IL-1, IL-6, and RANKL. In: UpToDate, RN Maini, BA, MB BChir, FRCP, FMedSci, FRS (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- John H Stone, MD. Randomized clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis.In: UpToDate, RN Maini, BA, MB BChir, FRCP, FMedSci, FRS (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- Katrina E Donahue, MD, MPH, Dan E Jonas, MD, MPH, Richard A Hansen, PhD, Robert Roubey, MD, Beth Jonas, MD, MPH, Linda J Lux, MPA, Gerald Gartlehner, MD, MPH, Elizabeth Harden, MPH, Tania Wilkins, MS, Visali Peravali, MS, Shrikant I Bangdiwala, PhD, Andrea Yuen, BS, Patricia Thieda, MA, Laura C Morgan, MA, Karen Crotty, PhD, Rishi Desai, MS, and Megan Van Noord, MSIS. Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update, Comparative Effectiveness Reviews, No. 55

Kaynaklar

- Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, Williams JW Jr, Sanders GD. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. BMC Pediatr. 2012 Mar 15;12:29.
- Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, Geborek P, Bliddal H, Saxne T, Danneskiold-Samsøe B, Christensen R. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. Scand J Rheumatol. 2011 Jan;40(1):1-7.
- Lisa A Mandl, MD, MPH, John M Esdaile, MD. Treatment of adult Still's disease. In: UpToDate, Don L Goldenberg (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- M. Gallego-Galisteo* PharmaD, A. Villa-RubioPharmaD, E. Alegre-del Rey PharmaD, E. Ma´rquez-Ferna ´ndez* PharmaD, J. J. Ramos-Ba ´ez* PharmaD. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. J Clin Pharm Ther. 2012 Jun;37(3):301-7.

Kaynaklar

- Maria J Leandro, MD. Rituximab and other B cell targeted therapies for rheumatoid arthritis. In: UpToDate, RN Maini, BA, MB BChir, FRCP, FMedSci, FRS (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- McMahan R, Balfe LM, Greene L. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. J Manag Care Pharm. 2012 Jan-Feb;18(1 Suppl B):1-16.
- Pauline L Martin and Peter J Bugelsk. Concordance of preclinical and clinical pharmacology and toxicology of monoclonal antibodies and fusion proteins: soluble targets. British Journal of Pharmacology (2012)166806–822
- Peter D Gorevic, MD. Treatment of secondary (AA) amyloidosis. In: UpToDate, Peter H Schur (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

Kaynaklar

- Peter H Schur, MD, Stanley Cohen, MD. Treatment of early, moderately active rheumatoid arthritis in adults, In: UpToDate, James R O'Dell (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- Peter H Schur, MD, Stanley Cohen, MD. Treatment of early, severely active rheumatoid arthritis in adults. In: UpToDate, James R O'Dell (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- Peter H Schur, MD,Stanley Cohen, MD. Treatment of persistently active rheumatoid arthritis in adults In: UpToDate, James R O'Dell (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- Peter J Bugelski and Pauline L Martin. Concordance of preclinical and clinical pharmacology and toxicology of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins: cell surface targets. British Journal of Pharmacology (2012)166823–846.

Kaynaklar

- Peter M Rosenberg, MD, Stephen E Goldfinger, MD. Management of familial Mediterranean fever. In: UpToDate, J Thomas LaMont (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- Reichert JM. Marketed therapeutic antibodies compendium. MAbs 2012 May-Jun;4(3):413-5
- Robert Fox, MD, PhD, Paul Creamer, MD. Treatment of systemic and extraglandular manifestations of Sjögren's syndrome. In: UpToDate, Peter H Schur (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.