

# Monoklonal Antikorların Romatizmal Hastalıklardaki Yeri: Geleneksel Derleme

## The Place of Monoclonal Antibodies in Rheumatic Diseases: Traditional Review

Şeydanur AVCI<sup>a</sup>, Alperen CANPOLAT<sup>a,b</sup>, Elif ÇADIRCI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Erzurum, Türkiye

<sup>b</sup>Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AD, Ağrı, Türkiye

**ÖZET** Çeşitli hastalıklarda tercih edilen ilaçların artık etkisiz kalmasıyla birlikte, bu ilaçların yerine monoklonal antikorlar önemli bir terapötik ajan sınıfı olarak ortaya çıkmıştır. Monoklonal antikorların çoğu onkolojik, immünolojik ve bulaşıcı hastalıklarda kullanılmalarının yanı sıra; diğer hastalık alanlarında kullanımı da gün geçtikçe daha da yaygınlaşmaktadır. Monoklonal antikorların kullanıldığı başta gelen alanlardan bir tanesi de romatizmal hastalıklardır. Romatizmal hastalıklarda, öncelikli tedavi steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar, kortikosteroidler ve hastalık modifiye eden antiromatizmal ilaçlar ile gerçekleştirilmektedir. Daha yakın zamanlarda, çeşitli romatizmal hastalıklarda önemli rol oynayan birincil sitokinler ve inflammatuar yollar üzerinde etki gösteren monoklonal antikorlar ve biyoteknolojik ajanlar geliştirilmiştir. Bu önemli ajanlar arasında, tümör nekroz faktör antagonistleri, antisitokinler ve diğer majör immünsupresif ajanlar yer almaktadır. Bu derlemede en sık görülen romatizmal hastalıklarda, yeni geliştirilen monoklonal antikorların tercihi, kullanılan monoklonal antikorların hedef yolları, kullanımı ve vücut üzerindeki etkinlikleri ve advers etkilerine değinilmiştir. Diğer birçok ilaçta olduğu gibi monoklonal antikorlarda da farklı sistemleri etkileyen advers etkiler meydana gelebilmektedir. Bu advers etkiler arasında, bağışıklığın baskılanmasından kaynaklı gelişen sekonder enfeksiyonlar yer almaktadır. Hastalığın kritik oluşuna dair verilen bu bilgileri göz ardı ederek monoklonal antikorlarla tedaviye devam edilmesi tartışılması gereken bir konudur. Kar-zarar durumu hesaba katılarak uygulamanın sürdürülmesine karar verilmelidir.

**ABSTRACT** Monoclonal antibodies have emerged as an important class of therapeutic agents in today's market as the drugs of choice for various diseases are no longer effective. The majority of monoclonal antibodies are used in oncological, immunological and infectious diseases, but the use of many of these therapeutics is expanding into other disease areas. One of the main areas where monoclonal antibodies are used is rheumatic diseases. The primary treatment of rheumatic diseases is with non steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids and disease modifying anti-rheumatismal agents. More recently, monoclonal antibodies and biologics have been developed that act on primary cytokines and inflammatory pathways that play an important role in various rheumatic diseases. These important agents include tumour necrosis factor antagonists, anticytokines and other major immunosuppressive agents. In this review, the preference of newly developed monoclonal antibodies in the most common rheumatic diseases, the target pathways of the monoclonal antibodies used, their use, their efficacy and adverse effects on the body were evaluated. As with many other drugs, adverse effects affecting different systems occur in monoclonal antibodies. The most important of these adverse effects are secondary infections that develop due to immunosuppression. Continuing treatment with monoclonal antibodies by ignoring all this information about the criticality of the disease is an issue that needs to be discussed. It should be decided to continue the treatment by taking into account the cost-benefit situation.

**Anahtar Kelimeler:** Monoklonal antikorlar; romatoid artrit; sistemik lupus eritematozus; Behçet hastalığı; Sjögren sendromu

**Keywords:** Monoclonal antibodies; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; Behçet's disease; Sjögren's syndrome

**KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:**

Avcı Ş, Canpolat A, Çadircı E. Monoklonal antikorların romatizmal hastalıklardaki yeri: Geleneksel derleme. J Lit Pharm Sci. 2024;13(2):69-84.

**Correspondence:** Elif ÇADIRCI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Erzurum, Türkiye

E-mail: ecadirci@atauni.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 20 Nov 2023

Received in revised form: 10 Mar 2024

Accepted: 01 Apr 2024

Available online: 21 May 2024

2630-5569 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Modern tıpta, kişiselleştirilmiş terapi gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır. Bu durum kişiselleştirilmiş terapinin merkezinde yer alan monoklonal antikorlar üzerinde yapılan çalışmaların sayısında ciddi artışa ve bu ilaçların güncel tedavi protokollerinde kendilerine daha sık yer bulmalarına neden olmuştur. Monoklonal antikor tedavisi diğer konvansiyonel tedavi seçenekleriyle kıyaslandığında daha az hedef dışı yan etki, daha az ilaç-ilaç etkileşimi, daha yüksek özgüllük gibi birçok avantaja sahiptir.<sup>1</sup> İlk monoklonal antikorun yaklaşık 40 yıl önce klinik kullanım için ruhsatlandırılmasından bu yana, günümüzde kullanımı onaylanmış veya üzerinde çalışmaların devam ettiği 100'den fazla monoklonal antikor bulunmaktadır.<sup>2</sup> Onkolojik, immünolojik ve bulaşıcı hastalıklarda kullanılmalarının yanı sıra; monoklonal antikorların kullanımı diğer hastalık alanlarına doğru genişlemektedir. Romatizmal hastalıklarda, monoklonal antikor tedavisinin son zamanlarda yaygınlaştığı önemli hastalıklardan biridir.<sup>3</sup> Romatizmal hastalıklarda öncelikli tedavi hastalık modifiye eden antiromatizmal ilaçlarla (Metotreksat, hidroksiklorokin, sülfasalazin, leflunomid vb.) gerçekleştirilmektedir. Bunun yanında, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve kortikosteroidler semptomları iyileştirmek için kullanılabilir. Daha yakın zamanlarda, çeşitli romatizmal hastalıklarda önemli rol oynayan birincil sitokinler ve inflamatuvar yollar üzerinde etki gösteren monoklonal antikorlar ve biyoteknolojik ajanlar geliştirilmiştir. Bu önemli ajanlar arasında tümör nekroz faktör antagonistleri, antisitokinler ve diğer majör immünsupresif ajanlar yer almaktadır.<sup>4</sup> Derlemede romatizmal hastalıklara, monoklonal antikorların bu hastalıkların tedavisindeki yeri ve önemine değinilecektir.

## MONOKLONAL ANTİKORLAR

Antikorla tedavi temelde poliklonal ve monoklonal olarak ayrılmaktadır. Poliklonal antikolar, birçok epitopu tanıyabilirken, monoklonal antikolar spesifik epitopları tanımaktadır. Bu farklılık, tedavide önemli sınırların çizilmesine neden olmaktadır. Çünkü poliklonal antikoların, farklı maddelere olan afinitesi birçok sistemi etkileyebilecek yan etkilerin ortaya çıkmasına sebebiyet vermektedir. Bu yüzden, tedavilerde çoğunlukla monoklonal antikolar tercih

edilmektedir.<sup>5</sup> Monoklonal antikorlar kaynağına göre fare, hümanize (insansı), insan ve kimerik olarak ayrılmaktadır. Tablo 1'de fare kaynaklı olanlar hariç derleme kapsamına alınan monoklonal antikorlar kaynağına göre listelenmiştir.

Günümüzde geleneksel tedavilerin sıklıkla tercih edilmesiyle, monoklonal antikorların terapötik olarak araştırılması ve kullanımı antibiyotik ve ilaçların gerisinde kalmıştır. Bununla birlikte, süreç içerisinde çoklu ilaç direncinin artması mevcut terapötik uygulamaların dışında monoklonal antikorların geliştirilmelerine olan ilgiyi hızla artırmaktadır. Şu anda monoklonal antikor, dünya çapında klinik çalışmalara giren ve en hızlı büyüyen terapötik kategorisidir ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü, grip, sıtma, Ebola ve şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)] gibi küresel tehdit olan hastalıklara karşı umut vaat etmiştir. Bunların dışında özellikle

**TABLO 1:** Etki yerlerine göre monoklonal antikorlar.

| Monoklonal antikor | Hümanize | İnsan      | Kimerik |
|--------------------|----------|------------|---------|
| Adalimumab         |          | TNF-a      |         |
| Alemtuzumab        |          | CD52       |         |
| Belimumab          |          | B Hücreci  |         |
| Brodalumab         |          | IL17A      |         |
| Kanakinumab        |          | IL1B       |         |
| Sertolizumab       | TNF-a    |            |         |
| Doclizumab         |          | CD25       |         |
| Dupilumab          |          | IL4-a      |         |
| Efolizumab         | CD11a    |            |         |
| Golimumab          |          | TNF-a      |         |
| Guselkumab         |          | IL23       |         |
| İnfliksimab        |          |            | TNF-a   |
| İksekizumab        | IL17a    |            |         |
| Ocrelizumab        |          | CD20       |         |
| Omelizumab         | IgE      |            |         |
| Risankizumab       |          | IL23       |         |
| Ritüksimab         |          |            | CD20    |
| Sarilumab          |          | IL6R       |         |
| Secukinumab        |          | IL17a      |         |
| Siltüksimab        |          |            | IL6     |
| Tildrokizumab      |          | IL23       |         |
| Tosilizumab        |          | IL6R       |         |
| Trolakinumab       |          | IL12, IL23 |         |
| Ustekinumab        |          | IL13       |         |
| Vedolizumab        |          | a4B7       |         |

TNF: Tümör nekrozis faktör; IL: İnterlökin; IgE: İmmunglobulin E.

solid tümörlerin yönetiminde, lenfomalar, meme, rahim ağzı ve mide kanserleri de dâhil olmak üzere çok çeşitli kanserleri tedavi etmek için immünoterapi kullanımında dikkate değer olduğu kabul edilmiştir. Bahsedilen avantajlarının yanı sıra ek birçok avantajı da yanında getirmektedir. Bu avantajlar: daha fazla özgüllük, daha uzun bir yarı ömür ve geleneksel ilaçlara göre daha az yan etkiye sahip olmasıdır. Ayrıca, ilaç direncinin ortaya çıkmasından etkilenmezler.<sup>6</sup>

İlkinin 1985'te onaylanmasından bu yana 100'den fazla monoklonal antikor ilacının ruhsatlandırıldığı görülmektedir. Klinik denemelerde küçük moleküllü ilaçlardan 2 kat daha fazla başarılı olma olasılığı fark edilen monoklonal antikor ilaçları, şu anda Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesinin [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] yıllık yeni ilaç onaylarının yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır. Bilim çevreleri dışındaki çok az insan bu antikor ilaçlarının etkisinin farkındadır. Örneğin monoklonal antikor ilaçları bazı kanserleri ölümcül bir hastalık olarak etiketlenmekten çıkararak onları kronik bir duruma dönüştürmüştür. Ayrıca romatoid artrit gibi otoimmün bozuklukların tedavisini önemli ölçüde değiştirerek, tedaviyi sadece semptomları hafifletmekten çıkararak, temelde patogenezi bozarak daha radikal tedavilerin gerçekleştirilmesini sağla-

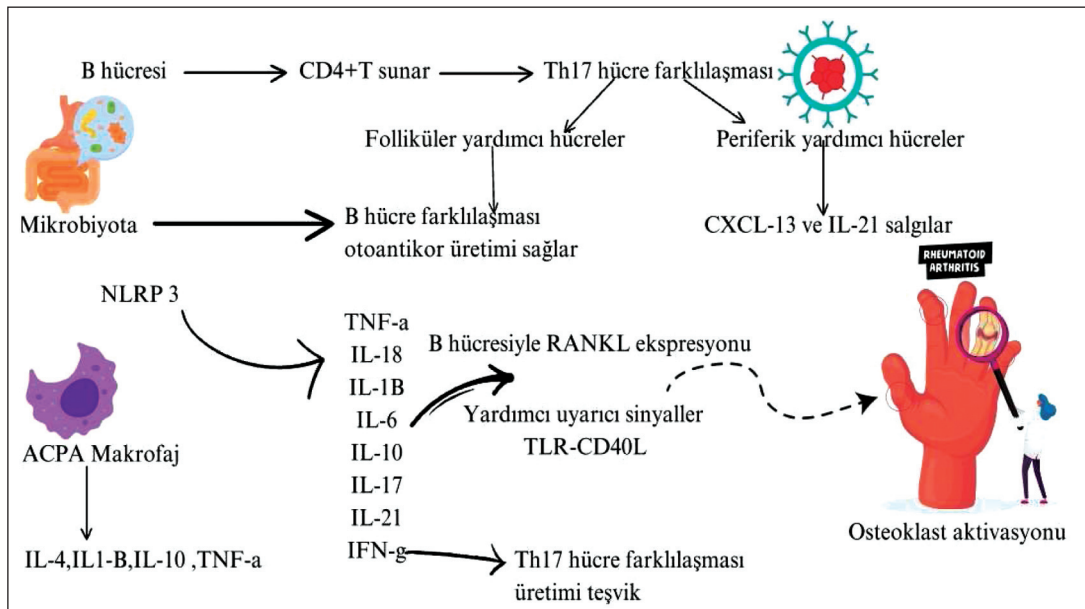
mıştır. Günümüz tedavilerinde, monoklonal antikor ilaçlarının artan kullanımıyla birlikte, monoklonal antikor tedavilerinin küresel etkisi ve bunun gerçek zamanlı olarak nasıl izlenebileceği hakkında daha fazla bilgi edinmek için çalışmaların artırılması gerektiği kanaatindeyiz.<sup>7</sup>

## ROMATİZMAL HASTALIKLAR

Tüm dünyada en sık görülen inflamatuvar hastalıklardan birisi olan romatizmal hastalıklar; dermatoloji, romatoloji, iç hastalıkları gibi birçok medikal branşın takibinde olan ve farmakolojik tedavileri değişkenlik gösteren hastalıklar arasındadır.<sup>8</sup> Bu derlemede en sık görülen romatizmal hastalıklardan romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı üzerine yoğunlaşmıştır.

### ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit; eklem, kıkırdak ve kemik sinoviyal dokusunda ve bunlara kıyasla daha az oranda da eklem dışı bölgelerde inflamatuvar değişikliklerle karakterize bir hastalıktır. Yapılan araştırmalarla, romatoid artritin ortaya çıkmasında bazı genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir.<sup>9</sup> Şekil 1'de romatoid artritin patogenezi gösterilmiştir.<sup>10</sup>



ŞEKİL 1: Romatoid artrit patogenezinin şematize gösterimi.

TNF: Tümör nekrozis faktörü; IL: İnterlökin; TLR: Toll benzeri reseptörler; RANKL: Reseptör aktivator nükleer kapa ligandı.

## Tedavi

Romatoid artrit tedavi protokolünde, metotreksat ve glukokortikoidler (prednol vb) gibi antiromatizmal ilaçlar yer almaktadırlar. Tedavi protokolü kalıplaşmış olsa da yapılan çalışmalarla glukokortikoidler bu hastalıkta, kullanımının tahmin edildiği kadar önemli olmadığı fark edilmiştir. Bu sebeple glukokortikoidlerin kullanımı, romatoid artrit hastalığı için en kısa sürede en düşük dozda kullanılması yönünde sınırlandırılmıştır. Erken romatoid artrit teşhis alan hastalarda, metotreksat monoterapisine kıyasla metotreksatın biyolojik bir ajanla kombinasyon hâlinde verilmesinin, terapötik etkiyi artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Literatürde metotreksatla, farklı antikör kombinasyonlarının yer aldığı çalışmalar mevcuttur.<sup>11,12</sup>

Yapılan kombinasyon çalışmalarının birinde, metotreksatın yeni tanı koyulan romatoid artrit hastalarında genel olarak iyi tolere edildiği gözlemlenmiştir. Karşılaştırmalı gerçekleştirilen aktif konvansiyonel tedavide ise sertolizumab-pegol veya abatasept ile kombinasyon hâlinde kullanıldığında benzer bir güvenlik profiline sahip olduğu kanıtlanmıştır. Ancak tosilizumap ile kombinasyon hâlinde kullanıldığında metotreksat ilişkili yan etki riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>11</sup> Yine erken dönem teşhisli romatoid artritli hastalarda; çok merkezli, randomize, açık etiketli, kör değerlendirici bir çalışmada metotreksat ve glukokortikoid (prednol) içeren aktif geleneksel tedavi ile; abatasept, sertolizumab pegol, tosilizumap monoklonal antikörleri içeren aktif konvansiyonel tedavi karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda, konvansiyonel tedavi ile tedavi olan hastalarda iyileşme oranlarının, geleneksel tedaviye kıyasla istatistiksel üstünlük gösterdiği belirtilmiştir.<sup>12</sup>

Romatoid artrit, patogenezinde tümör nekrotik faktör- $\alpha$  da önemli bir rol oynadığı için tedavide tümör nekrotik faktör- $\alpha$  inhibitör antikörleri üretimi ve tedavide kullanımları da gittikçe artmaktadır. Ozoralizumabla (2 hümanize anti tümör nekrotik faktör- $\alpha$  hümanize eden anti insan serum albüminidir) yapılan çalışmada elde edilen sonuçlar, ozoralizumab tedavisinin hastalarda pozitif yanıt oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve tedavide yer alabileceğini göstermiştir.<sup>13</sup> Değerlendirmelerle ozo-

ralizumab antikörünün, geleneksel tedavilere yeterince yanıt vermeyen romatoid artrit hastalarında endikasyonu kabul edilmiştir.<sup>14</sup>

Tümör nekrotik faktör- $\alpha$  inhibitörü olarak etki gösteren ve bu amaçla geliştirilen monoklonal antikörlerden bir diğeri de sertolizumab pegoldür. Sertolizumab pegol ile gerçekleştirilen çalışmada, kullanımının hastalığın prognozunu iyileştirdiği bildirilmiştir. Sertolizumab pegolün metotreksatla kombine kullanımı diğer gruplarla (adalimumab+ metotreksat) karşılaştırıldığında romatoid faktör seviyelerini %10 daha fazla artırdığı literatürde belirtilmiştir. Hastalarda uygulama sonrası orta ve ciddi yan etkileri ortaya çıkarmıştır.<sup>15</sup> Farklı çalışmalarda metotreksat ve anti tümör nekrotik faktör- $\alpha$  olarak etki eden infliksimab'ın kombinasyon kullanımının plaseboya kıyasla üstün olduğu yargısına varılmıştır. Maliyetli olması sebebiyle biyobenzerleri üretilmiştir. NI-071 bu amaçla üretilen biyobenzerlerden biridir. Ancak metotreksat kombinasyonunda yetersiz yanıt verdiği için tercih edilememektedir. Aktif romatoid artritli hastalarda infliksimab biyobenzerlerinin etkinliğini ve güvenliğini orijinal ürünle karşılaştırmak için uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç olduğu kabul edilmiştir.<sup>16</sup>

Bu çalışmaların dışında, farklı bir çalışmada ise tedaviye doğrudan monoklonal antikörlerle başlanması ya da biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar, antiromatizmal ilaçlarla kullanım sonrası ikinci basamak tedavide monoklonal antikörlerinin kullanımı arasındaki farklılıklar ele alınmıştır. Gerçekleştirilen çalışmada: etanersept, adalimumab ve janus kinaz inhibitörlerinin birinci basamak tedavi olarak 6-12 aylık kullanımlarının hastalardaki iyileşme sürecini geciktirdiği bu sebeple, tedavide öncelikli olarak biyolojik modifiye edici ilaçlarla, antiromatizmal ilaçların kullanımı sonrası monoklonal antikörlerle tedaviye geçilmesi kanısına varılmıştır.<sup>17</sup> Çalışmalarda tümör nekrotik faktör- $\alpha$  ek olarak, farklı proinflatuar sitokinleri hedef alan antikörlerde geliştirilmiş ve tedavide kullanılmışlardır. İnterlökin-6'yı hedef alan çalışmalar bu açıklamaya örnektir. Bunların dışında literatür taramalarında tosilizumap, sarilumab, levilimab, vobarilizumab, olokizumab, sirukumab, klazakimumab bu amaçla geliştirilen mo-

noklonal antikor olarak yer almaktadırlar. Olokizumab ile gerçekleştirilen literatür taramalarında 2022’de Faz III çalışmalarla öne çıktığı görülmektedir. Hastalıkları metotreksat ile yeterince kontrol edilemeyen romatoid artritli hastaların incelendiği bu çalışmada, plasebo artı metotreksata göre olokizumab monoklonal antikorunu, anlamlı bir üstünlük sağlamış, hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Olokizumab kullanımında, hastalarda en sık görülen yan etkiyi ise enfeksiyonlar oluşturmuştur.<sup>18</sup> Sirukumab, Faz III çalışmalarında ise çalışmalar, tosilizumap ve diğer IL-6 inhibitörleriyle karşılaştırıldığında benzer klinik etkinlik göstermiştir. Ancak özellikle kontrollü dönemde, plasebo ile karşılaştırıldığında sirukumab gruplarındaki ölüm oranlarının yüksek olması bu monoklonal antikora onay verilmemesine sebep olmuştur. Vobarilizumab monoklonal antikorunu, ALX-0061 tek bir antiinterlökin-6R yapısı kullanılarak güçlü hedef bağlanmasıyla kombinasyon hâlinde insan serum albümini hedefleyerek *in vivo* olarak uzatılmış bir yarı ömre sahip olacak şekilde tasarlanmış, 2 spesifik bir antiinterlökin-6R nano gövdesidir. Romatoid artritli 251 hastada, Tosilizumap ile yürütülen bir Faz IIb monoterapi çalışmasında ALX0061, birincil ve ikincil etkinlik son noktalarında karşılaştırılabilir üstün etkinlik göstermiştir.<sup>19</sup> Ancak çeşitli dozda güvenlik ve etkinliğin tespitinin yetersizliği, çoklu karşılaştırma olmaması kullanımını düşündürmektedir. Bu amaçla, farklı meta analizler yapılmıştır. Yapılan bir meta analizde adalimumab, tosilizumap ve plaseboyla karşılaştırmalı incelenmiştir. Olokizumabın, plaseboya kıyasla romatoid artrit hastalarında daha yüksek yanıt gösterdiğini sonuçlarda belirtilmiştir. Fakat biyolojik maddelerin çeşitliliğinin daha fazla olduğu çalışmaların olokizumabın etkinlik ve güvenliği üzerinde daha net fikirler ortaya çıkaracağı kanısına varılmıştır.<sup>19</sup> İnterlökin 6’yı hedef alarak gerçekleştirilen monoklonal antikorlardan bir diğeri de WBP216’dır. İnterlökin-6 için yeni bir insan immünglobulin G1 üçlü mutasyon monoklonal antikorudur. WBP216 etkisini İnterlökin-6 ile reseptörü arasındaki etkileşimi önleyerek dolaylı olarak proinflamatuvar aktiviteyi azaltarak göstermektedir. Ayrıca WBP216, C-reaktif protein üretimini ve eritrosit sedimentasyon hızını doğrudan inhibe ederek romatoid artrit hastalarının şiş ve hassas eklemlerinde iyi-

leşme sağlamaktadır. Diğer interlökin-6 inhibitörleriyle karşılaştırıldığında daha fazla yararının olması sebebiyle, klinisyenler için yeni bir terapötik seçenek olmuştur. Bu yararlar; daha az sıklıkta kullanılması, güvenlik profilinin kabul edilebilir olması, daha uzun bir yarı ömre sahip olmasıdır. Ancak yapılan çalışmadaki örneklem büyüklüğü istenilen aralıkta olmadığı için dünya genelinde kullanımı açısından araştırmacılar tarafından daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.<sup>20</sup> Geliştirilen yeni ilaç-antikor konjugatlarından bir diğeri de ABBV-3373’tür. ABBV-337 özel bir glukokortikoid reseptör modülatörüne konjuge edilmiş, adalimumabdan oluşan yeni bir antikor-ilaç konjugatıdır. ABBV-3373, etkisini bu antiinflamatuvar yükü seçici olarak transmembran tümör nekrotik faktör- $\alpha$ ’yı eksprese eden, aktive edilmiş bağışıklık hücrelerine ileterek gösterir. ABBV-3373 ile plasebo karşılaştırmalı gerçekleştirilen çalışmada, adalimumabın plaseboya karşı üstünlüğü bulunmuştur. Ancak ABBV-3373 antikor konjugatının romatoid artrit hastalığı üzerinde adalimumaba kıyasla daha fazla üstünlüğe sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu sebeple romatoid artrit hastalığı tedavisinde, ABBV-3373 antikor konjugatının tercih edilmesi önerilmektedir.<sup>21</sup> Romatoid artritli yetişkinler için tedavide bahsedilen monoklonal antikorlarının dışında, farklı sinyal yollarını hedef alan monoklonal antikorlar da üretilmiştir. Peresolimab bu amaçla üretilen hümanize bir immünglobulin G monoklonal antikordur. Etkisini endojen olarak programlanmış inhibitör yolunu uyararak gösterdiği literatürde belirtilmiştir. Bu yolağın uyarılması otoimmün/otoinflamatuvar hastalıkların tedavisinde umut verici bir yol olarak görülmüştür. Peresolimab ile yapılan Faz IIa denemesinde 12. haftada 700 mg Peresolimab uygulanan hastalarda iyileşmeler olduğu ve plasebo grubuna göre anlamlı üstünlük gösterdiği ifade edilmiştir. Ancak güvenlik profilinin daha fazla geliştirilmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.<sup>22</sup>

## JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT

İdiyopatik inflamatuvar artrit 16 yaşından küçük çocukları etkileyen, 6 hafta veya daha uzun süren bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber; genetik ve çevresel (epigenetik değişiklikler,



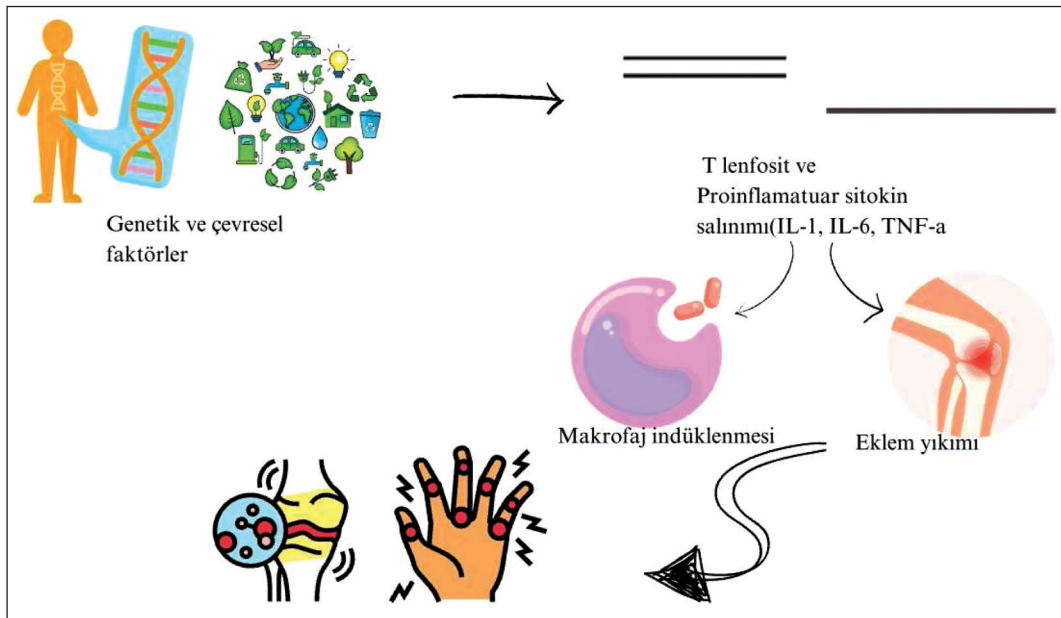
mikrobiyota dengesizliği ve bağışıklık sisteminin doğrudan modülasyonu, stres ve travma) etkilerle hastalığın oluştuğu düşünülmektedir.<sup>23</sup> Şekil 2’de Juvenil idiyopatik artrit patogenezi şematik olarak gösterilmiştir.<sup>24</sup>

### Tedavi

Juvenil idiyopatik artrit tedavisinde günümüzde sitokinlerin bloke edilmesi, nötralize edilmesi, lenfositlerin işleyişinin düzenlenmesi şeklinde etkilerini gösteren monoklonal rekombinant antikor proteinler tercih edilmektedir.<sup>25</sup> Bu hastalığın tedavisinde sıklıkla tercih edilen monoklonal antikorlar arasında etanersept, adalimumab, infliksimab, anakinra, kanakinumab ve tosilizumap bulunmaktadır. Daha etkili olmaları sebebiyle orta veya yüksek hastalık aktivitesine sahip oligoartiküler ve poliartiküler juvenil artrit hastalarında, tümör nekrotik faktör- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanımı önerilmektedir. Juvenil artrit tedavisi için lisans almış olan tek antitümör nekrotik faktör- $\alpha$  hedefli monoklonal antikor etanersepttir. Üveit, sekonder enfeksiyonlar, enjeksiyon yeri reaksiyonları, nöropsikiyatrik bozukluklar, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları ve hematolojik bozukluklar tedavi sırasında gözlenen başlıca yan etkilerdir. Bu

nedenle hastalar; tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında sekonder enfeksiyonlar açısından izlenmelidir.<sup>26</sup> Juvenil artrit tedavisinde tercih edilen bir diğer monoklonal antikor ise adalimumabtır. Juvenil idiyopatik artrit ilişkili üveit tedavisi için metotreksat ile kombinasyon hâlinde adalimumabın klinik etkinliğini karşılaştırmak için yürütülen çok merkezli, randomize kontrollü bir klinik çalışmada elde edilen verilerde adalimumab ve metotreksat alan 60 hastadan 16’sının tedaviye olumsuz yanıt vermesi; tek başına metotreksat randomize edilen 30 hastanın ise 18’inin tedavi başarısızlığı göstermesi ve maliyetinin fazla olması sebebiyle adalimumabın bu hastalıkta kullanımı ertelenmiştir.<sup>27</sup>

Tümör nekroz faktör- $\alpha$  bloker olarak üretilen monoklonal antikorlardan golimumab ise tümör nekrotik faktör- $\alpha$  transmembran yapılarını bağlayarak ilgili reseptörleri ile bağlanmasını bloke ederek etkisini göstermektedir. Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit tipinde kullanımı kabul edilmiştir.<sup>28</sup> Golimumabın infüzyonu sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonları (anjyödem, ürtiker, anafilaksi) ortaya çıkmıştır. Bu yüzden, yan etkiler ortaya çıktığı an golimumabın derhal kesilmesi ve uygun yönetime başlatılması kararları alınmıştır.<sup>28</sup> İnterlökin-6 inhi-



ŞEKİL 2: Juvenil idiyopatik artrit patogenezinin şematik gösterimi.

IL: İnterlökin; TNF: Tümör nekrozis faktör.

bitörlerinin tümör nekrotik faktör- $\alpha$  inhibitörlerinden farklı olarak juvenil idiyopatik artrit yönetiminde önemli bir paradigma değişikliğine neden olduğu ve ciddi klinik etkinlik gösterdiği yapılan son çalışmalarla kanıtlanmıştır. Yine farklı monoklonal antikorlarda juvenil idiyopatik artritte araştırılmıştır. Tosilizumap, araştırılan bu antikorlardan biridir. Sistemik juvenil artritte, prototip interlökin-6 inhibitörü tosilizumapın hem mortalite prognozunu hem de yaşam kalitesini iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Oligoartiküler/poliartiküler juvenil artrit formunda ise, interlökin-6 inhibisyonunun eklem yıkımı üzerindeki engelleyici etkisi tosilizumap ile tedavi edilen hastalarda açıkça kabul edilmiştir.<sup>29</sup> Anakinra juvenil artrit üzerinde etkinliği kanıtlanmış, iyi tolere edilen ve kolay uygulanabilen bir diğer monoklonal antikordur. Etkisini interlökin 1'i bloke ederek göstermektedir. Sistemik juvenil idiyopatik artritte tümör nekrotik faktör- $\alpha$  blokerlerinden daha üstün olduğu kabul edilmektedir. Tedavide kullanılan monoklonal antikorlardan biri de kanakinumabtır. Kanakinumab, diğer monoklonal antikorlar gibi birinci basamak tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda tercih edilmektedir. Etkisini interlökin-6 molekülünün seviyelerini azaltarak göstermektedir. Aktif sistemik juvenil artrit tedavisi için kullanımı onaylanmıştır. Nötropeni, trombositopeni, transaminaz seviyesinin yükselmesi, kanakinumab kullanımında ortaya çıkan başlıca yan etkilerdir. Çocuklarda bu ilaca karşı tolerans eşiği daha az olduğu için ilaç kullanım sıklığı çalışmalar sonucu ayda bir olarak belirlenmiştir. Bu durum kanakinumabın bir avantajı olarak düşünülmektedir.<sup>29</sup>

Juvenil artrit tedavisinde kullanılan ama henüz onaylanmayan monoklonal antikor ise Rituksimab'tır. Etkisini B hücrelerini yıkımlayarak göstermektedir. Ancak bu yolağın tercih edilmesi, hastalar üzerinde immün sistemin baskılanmasına neden olmuştur. Bunun sonucunda hastalarda transfüzyon reaksiyonları, humoral yanıtın azalması gibi yan etkilerle karşılaşmıştır.<sup>30</sup> İnfliksımab monoklonal antikor ile çocuklar üzerinde gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmalarda istenilen sonuçlar elde edilememiş, başarısızlıkla sonuçlanmış çalışmalardan biridir. Bu yüzden sadece Juvenil artrit tedavisinde, lisanslı monoklonal antikor olarak kullanımı yer al-

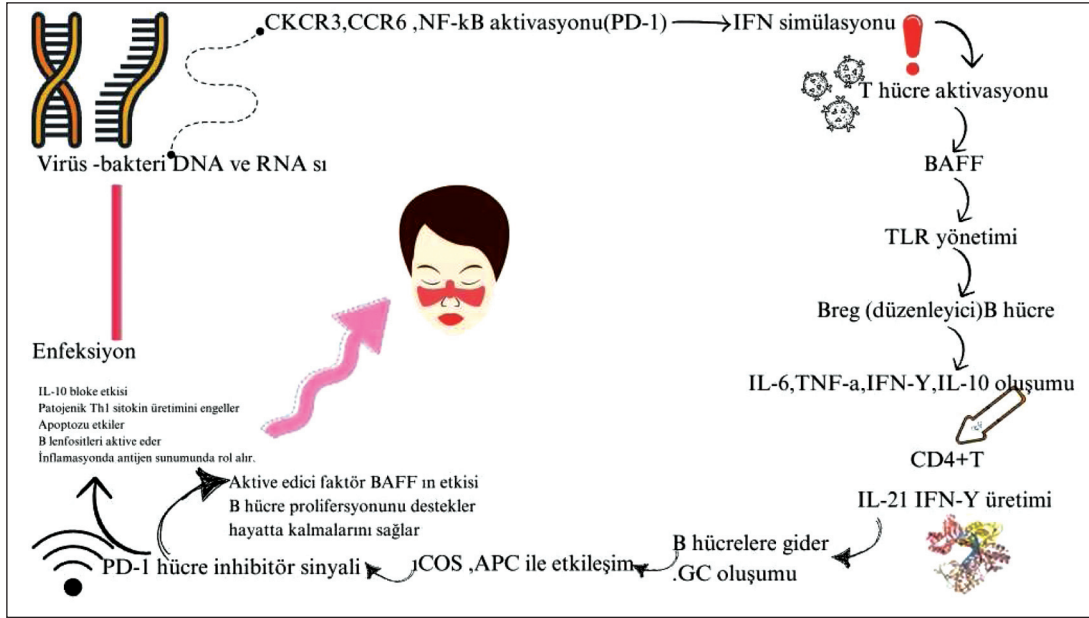
mıştır.<sup>30</sup> Farklı çalışmalarda elde edilen verilerde 3 ay ve takip eden 6 aylık tedavi sürecinde aktif hastalığı olan eklem sayısında giderek azalma olduğunu ve infliksımab tedavisinin başarılı olduğunu göstermiştir.<sup>31</sup> Bu hastalığın tedavisinde bahsedilen monoklonal antikorların dışında, farklı monoklonal antikorlar da geliştirilmeye devam edilmektedir. Rilonasept, bu antikorlardan biridir.<sup>32</sup> Sistemik juvenil idiyoptik artritli hastalarda yapılan çalışmalarda rilonaseptin güvenilir olduğu, hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve klinik semptomlarının tedavisinde kısmi etkinlik gösterdiği sonucuna varılmıştır. Rilonaseptin avantajlarının yanı sıra; minör enfeksiyonlar, üst solunum solu enfeksiyonları ve viral gastroenterit gibi yan etkilere neden olabileceği de bilinmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda da plaseboya kıyasla başarılı sonuçlar elde edildiği için rilonaseptin, terapötik bir seçeneği temsil edebilir. Geliştirilmekte olan bir diğer monoklonal antikor ise henüz Faz II aşamasında olan sarilumabtır.<sup>32</sup> Çalışmalar devam ettiği için kesin veriler bulunmamaktadır, ancak var olan kanıtlarda hasta bireylerde sarilumab ile tedavi sonrasında nötrofil değerlerinde düşme, lipid düzeylerinde yükselme ve sekonder enfeksiyonlara yatkınlık gibi yan etkiler görülmüştür.<sup>32</sup>

## SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Sistemik lupus eritematozus; otoantikorların üretimi ve immün komplekslerin birikmesi ile karakterize, vücutta birçok organ üzerinde etkisi olan kronik otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalığın oluşumunda genetik, çevresel, hormonal faktörlerin etkisi olduğu düşünülmektedir. Doğurgan çağıdaki kadınlarda daha sık görülmektedir. Öte yandan ergenlik öncesi ve menopoz sonrası dönemlere gelindiğinde; kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklığının birbirine yaklaşmaktadır.<sup>33</sup> Şekil 3'te sistemik lupus eritematozus patogenezi şematik olarak gösterilmiştir.<sup>34</sup>

## Tedavi

Lupus tedavisinde semptomatik etkileri önlemek, organ hasarında kronik birikimi azaltmak ve immüno-supresyon kaynaklı toksisiteyi azaltmak gibi tedavi yaklaşımları izlenmektedir.<sup>35</sup> Rituksimab, tosilizumap, anifrolumab ve belimumab bu hastalığın tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlardır.<sup>35</sup> Ek



ŞEKİL 3: Sistemik lupus eritematozus patogenezinin şematik gösterimi.

DNA: Deoksiribonükleik asit; RNA: Ribonükleik asit; IFN: Interferon; IL: İnterlökin; TLR: Toll benzeri reseptörler.

olarak belimumab üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek pozitif sonuçlar elde edilememiş ancak farklı bir belimumab meta analizinde etkili sonuçlar gözlemlendiği için belimumabın umut verici olduğu kanısına varılmıştır.<sup>36</sup> Lupus nefriti olan hastalarda yapılan rituksimab çalışmaları güvenlik açısından değerlendirildiğinde, rituksimabın enfeksiyona daha az yakınlık oluşturması ve daha iyi bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>37</sup> Daha net ve kesin sonuçlar için bu antikörler üzerine daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.<sup>38</sup> Lupus hastalarında anifrolumab ve belimumabın kıyaslandığı bir çalışmada ise şiddetli lupuslu hastalarda anifrolumab ile hastalık aktivitesinde iyileşme sağlama olasılığı daha yüksek çıkmış ancak ilgili denemeler arasındaki birçok kafa karıştırıcı farklılık nedeniyle bu tür analizlerin dikkatle ele alınması gerektiği kanısına varılmıştır.<sup>39</sup> Bu antikörlere ek olarak, sistemik lupus eritematozusun patogenezinde yer alan interlökin-12 ve interlökin-23 molekülerini inhibe eden ustekinumab monoklonal antikoru da çalışmalarda kullanılmıştır. Faz II çalışmada 10. haftada plaseboyla kıyaslandığında hastalık aktivitesinde daha fazla iyileşme gösterdiği için lupus eritematozus hastalığında kullanım onayı almıştır.<sup>40</sup>

Sistemik lupus tedavisinde daha etkin sonuçlar elde etmek için yeni ajanlar geliştirilmeye devam edilmektedir. Deucravacitinib bu monoklonal antikörlerden birisidir. Deucravacitinib düzenleyici alana bağlanan ve tirozin kinaz II enzimini inaktif hâle getiren oral, seçici, allosterik bir tirozin kinaz II inhibitörüdür. Faz II çalışmada, sistemik lupus eritematozus hastalığı için başarılı sonuçlar vermiştir.<sup>41</sup> Bahsedilen monoklonal antikörlerin dışında, bazı sinyal yollarının hedef alındığı çalışmalarda yapılan literatür çalışmalarında tespit edilmiştir. CD40/CD40L yolunu hedeflemek, lupus nefrit tedavisi için çalışılan yollardan biridir. Bu yolak hedef alınarak yeni moleküller antikörler sentez edilmektedir. İnsancillaştırılmış bir anti-CD40L antikoru olan BG9588 bunlardan biridir. BG9588, proliferatif lupus nefritli hastalarda serolojik belirteçleri iyileştirmiştir; ancak muhtemelen BG9588'in Fc bölgesi ile ilişkili olan tromboembolik olayların insidansı nedeniyle çalışma durdurulmuştur. BI 655064, Fc bölgelerinin, Fc aracılı antikora bağımlı veya tamamlayıcı aracılı hücresel sitotoksik ve trombosit aktivasyonunu önleyen 2 mutasyon içerdiği ikinci nesil hümanize farklı bir anti-CD40 antikordur. BI 655064'ün güvenliği ve tolere edilebilirliği, sağlıklı gönüllülerde ve BI



655064'ün herhangi bir tromboembolik olaya neden olmadığı ve aktif B hücrelerinin, otoantikör üretimini ve inflamatuvar belirteçlerin azalmasına neden olmadığı romatoid artritli hastalarda bir Faz II çalışmasında belirlenmiştir. BI 655064 ile yapılan çalışmalarda hastalar üzerinde hedef etkiler saptanmamıştır. Plasebo çalışmada daha etkin sonuçlar vermiştir. İlerleyen günlerde bu antikörle ilgili daha fazla çalışma yapılmalıdır.<sup>42</sup> Monoklonal antikörlerinde bir noktada geliştirilmeye ihtiyacı olduğu için bu alanda birçok çalışma yapılmaya başlanılmıştır. Bu amaçla, bispesifik antikörler ve nano cisimler bispesifik antikörler olarak isimlendirilen farklı patofizyolojik yolları aynı anda hedefleme yeteneğine sahip antikörler geliştirilmektedir. Daha etkili tedavilere katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Çoğu bispesifik şu anda klinik gelişimin erken aşamalarında olsa da yakında klasik monoklonal antikörlerin yerini alabilirler. Sistemik lupus eritematozus da çeşitli etki mekanizmaları ile karakterize edilen 5-BsAb şu anda değerlendirilmektedir. Bispesifik antikörlerle aynı avantajlarla, aynı zamanda üretim, yapı, çözünürlük ve pH ve sıcaklık aralıklarına direnç açısından ek avantajlarla ağır zincirli antikörlerden yapılan nano cisimler, muhtemelen hedeflenen tedavide sonraki büyük adımlardan biri olacaktır.<sup>43</sup> B hücre tüketen bir ajandan (örneğin rituksimab) farklılaşan obekselimab için önerilen bu mekanizma, sağlıklı donörlerde ve sistemik lupus eritematozus hastalarında periferik B hücre fonksiyonunun inhibisyonu da dâhil olmak üzere hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak kanıtlanmıştır.<sup>44</sup> Daha önceki klinik çalışmalar, tedavinin 2. gününde dolaşımdaki B hücresi seviyelerinin başlangıçtaki düzeyin yaklaşık %50'sine düştüğünü ve tedavinin sona ermesinden yaklaşık 10 hafta sonra başlangıç düzeylerine döndüğü gösterilmiştir. Sistemik lupuslu hastalarda obekselimab ile yapılan çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma obekselimabın küçük, Faz II çalışması olarak tasarlanmıştır. Birincil son noktada obekselimab istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Güvenlik, immünojenisite, farmakokinetik-etkinlik ilişkisi ve biyobelirteç tanımlı biyobelirteçlerin tanımlanması dâhil olmak üzere ikincil ve araştırma amaçlı son noktaların analizleriyle elde edilen güvenlik verileri ciddi toksisite riskini öne sürmemektedir ve enfeksi-

yonlarda artış olmamıştır. Başlangıçta etkisiz bağışıklık modülatörlerinin kesilmesi mümkün olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden, araştırılmaya devam edilmesi gereken bir monoklonal antikördür.<sup>44</sup> Yine bu hastalığın tedavisinde yeni kullanılmaya başlanılan antikörlerden Obinutuzumab, antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisiteyi ve fagositozu arttırmak için üretilmiş rekombinant, hümanize Tip II anti-CD20 immünglobulin G1 monoklonal antikörüdür. Daha önce tedavi edilmemiş kronik lenfositik lösemili hastalarda kullanılmak üzere 2013 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Randomize Faz II çalışmada, aktif proliferatif lupus nefriti olan ve standart tedavi ile obinutuzumab alan hastalar karşılaştırıldığında genel böbrek yanıtlarında klinik olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Lupus nefriti tedavisinin, ana hedefinin böbrek sağkalımını korumak olduğu göz önüne alındığında, obinutuzumab alan hastaların tek başına standart bakım alan hastalara kıyasla glomerüler filtrasyon hızında %30 veya %40 oranında önemli ölçüde daha az düşüş yaşamış olması, obinutuzumabın tedaviye eklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.<sup>45</sup> Daratumumab lupus hastaların tedavisinde yeni yer alan antikörlerden bir diğeridir. Yer aldığı çalışmada tedavi edilen hastalarda iyi tolere edildiği ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır. Tedavi sırasında SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren 2 hasta sekelsiz iyileşmiştir. Daratumumab etkisini ana hücreler olan B hücrelerini etkilemeden yeni ortaya çıkan enfeksiyonlara karşı savunucu görevi görerek göstermektedir. Son olarak, daratumumab tedavisinin tamamını (yani 24 infüzyon) tamamlayan ve daratumumab kesildikten sonra herhangi bir immün baskılayıcı tedavi uygulanmadan 6 ay daha takip edilen bir hastada hâla stabil böbrek fonksiyonu ve orta düzeyde proteinürinin mevcut olduğu görülmüştür. Özet olarak daratumumab, dirençli Lupus nefritin tedavisinde yeni ve etkili bir terapötik araç olabilir ve daha fazla çalışmayı gerektirmektedir.<sup>46</sup>

## SJÖGREN SENDROMU

Primer Sjögren sendromu, tükürük ve gözyaşı (lakrimal) bezlerinin lenfositik infiltrasyonunun immün aracılı salgı disfonksiyonuna yol açtığı, nispeten yaygın bir sistemik otoimmün romatizmal hastalıktır. Genellikle orta yaşlı kadınlarda gözlemlenmektedir.<sup>47</sup>

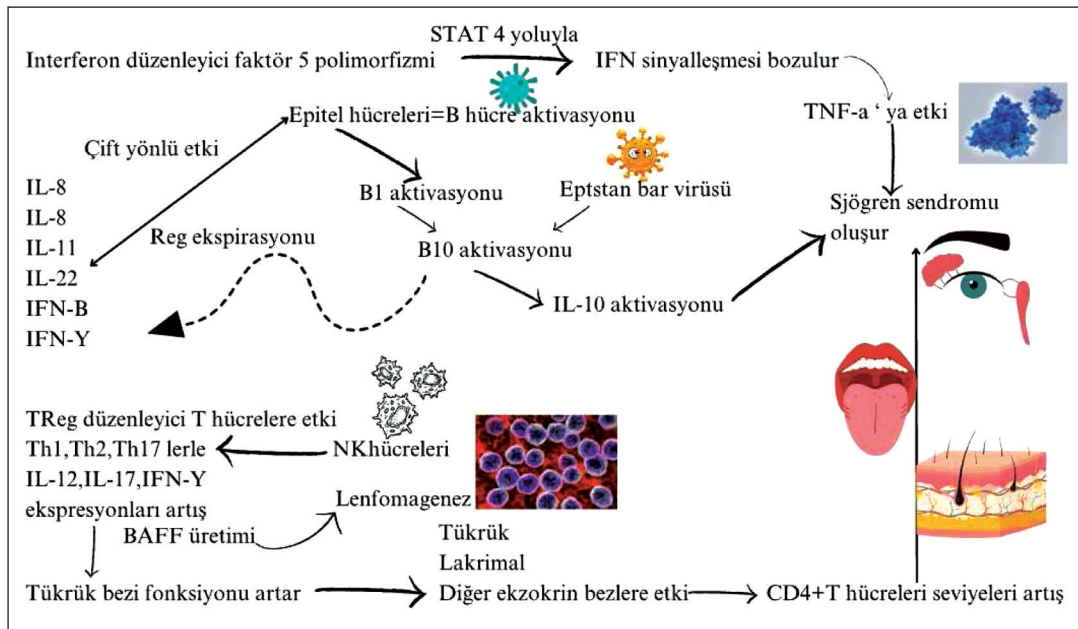
Semptomlar tükürük ve gözyaşı salgısında disfonksiyonla birlikte ortaya çıkan ağız kuruluğuna (kserostomi/stomatit sikka) ve göz kuruluğuna (keratokonjunktivitis sikka) neden olmaktadır. Diğer organlara da yayılarak ciltte, gastrointestinal kanalda, karaciğerde, pankreasta, böbreklerde ve sinir sisteminde çeşitli ekstra glandüler belirtilere yol açabilmektedir.<sup>48</sup>

Bu hastalığın primer ve sekonder olmak üzere 2 türü bulunmaktadır. Primer Sjögren sendromlu hastalarda tükürük ve gözyaşı bezi fonksiyonlarında kayıp görülürken, diğer otoimmün hastalıkları olan hastalarda sekonder Sjögren sendromu gelişmektedir.<sup>49</sup> Şekil 4'te Sjögren sendromu patogenezi şematik olarak gösterilmiştir.<sup>50</sup>

### Tedavi

Sjögren sendromu tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlardan birisi rituksimabtır. Rituksimab etkisini B hücrelerinin yok edilmesi ve proinflamatuvar sitokinlerin miktarını azaltmasıyla göstermektedir. Hastalığın erken aşamasında bu antikorun kullanımının bireylerde meydana gelen doku hasarlarını engellediği çalışmalarla kanıtlanmıştır.<sup>51</sup> Bu antikorla yapılan farklı çalışmalarda, hastalar ultrasonografi ile

değerlendirilmiş ve kserostomili hastalarda en az %30 iyileşme gözlenmiştir. Ek olarak, rituksimaba yanıt verenlerin, yanıt vermeyenlere göre başlangıçta daha yüksek uyarılmamış tükürük akış hızlarına sahip olduğu vurgulanmıştır.<sup>52</sup> Rituksimabın plasebo ile kıyaslandığı bir çalışmada, rituksimab uygulanan hastalarda anlamlı derecede tükürük akış hızında artış olduğu gözlenmiştir.<sup>53</sup> Antihücre yüzey 22 molekülünü inhibe ederek etkisini gösteren epratuzumab, Sjögren hastalığında tercih edilen farklı bir monoklonal antikorudur. Şu ana kadar bu hastalık üzerinde Faz I ve Faz II çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Yapılan araştırmalarda epratuzumabın hastaların yaklaşık olarak yarısından daha fazlasında klinik semptomlarda olumlu iyileşmeler meydana getirdiği saptanmıştır ancak daha detaylı ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>54</sup> Bahsedilen monoklonal antikorlara ek olarak Primer Sjögren sendromu olan hastalarda belimumab denenmiş başka bir monoklonal antikorudur ve bunun üzerine çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. Belimumab uygulaması sonucu, hastaların tükürük akış hızlarında herhangi bir değişiklik olmamasına karşın diğer semptomlarda pozitif iyileşmeler gözlenmiştir.<sup>55,56</sup> Sjögren hastalığında bahsedilen monoklonal antikorlarla detaylı çalışmalara ve farklı antikorlarla çalış-



ŞEKİL 4: Sjögren sendromu patogenezinin şematik gösterimi.

IFN: İnterferon; IL: İnterlökin; TNF: Tümör nekrozis faktör.

malara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Bu amaçla yeni çalışmalarda, B hücrelerini baskılayan yeni bir biyolojik ajan olan İanalumab kullanılmıştır. İanalumab monoklonal antikoru (VAY736) daha önce de ön etkinlik göstermiştir. Doz bulma çalışması sonrasında orta ve şiddetli primer Sjögren sendromlu hastalarda farklı subkütan İanalumab dozlarının güvenliğini ve etkinliği değerlendirilmiştir. 19 ülkede çift kör plasebo kontrollü bu Faz IIb çalışmada 24. haftada hastalık aktivitesinde doza bağlı bir azalma göstererek birincil amacına ulaşmıştır. Genel olarak, İanalumab hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir ve enfeksiyonlarda herhangi bir artış olmadan güvenli olduğu görülmüştür.<sup>57</sup> Geliştirilen yeni bir monoklonal antikor olan pembrolizumab ile Sjögren sendromu olan hastalarda gerçekleştirilen çalışmada, hastaya uygulanması sonrasında kserostominin önemli ölçüde iyileştiği gözlemlenmiştir.<sup>58</sup>

Yapılan literatür taramalarında geliştirilen farklı bir monoklonal antikor bulunmuştur. KPL-404, anti-CD40 monoklonal antikoru olan 2C10R4 antikorundan hümanize edilerek sentez edilmiştir. KPL-404'ün daha önce sağlıklı gönüllüler üzerinde CD40/CD40L aracılığıyla B hücre aktivasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir. Bu antikorla yapılan çalışmada tekrarlanan antijene karşı KPL-404'ün antikor tepkilerini inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Bu sebeple, Sjögren hastalarında kullanımı kabul edilmiştir.<sup>59</sup> Bunlara ek olarak Sjögren hastalığında rituksimab kullanımıyla ilgili yapılan literatür taramalarında uzun süreli tedavide elde edilecek veriler eksiktir. Rituksimab ile yapılan çalışmalarda hastalar 6 ila 96 ay arasında gözleme tabi tutulmuştur. Hastalarda, süreç sonunda anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Kohortta, rituksimabın uzun süreli uygulamasının aktif sistemik hastalığı olan hastalarda güvenli ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğu kabul edilmiştir. Ancak uzun vadeli kullanımı, meydana getireceği yan etkilerin öngörülmemesi sebebiyle düşünülmektedir.<sup>60</sup> Ayrıca bu monoklonal antikorların dışında, Sjögren sendromunda doğal öldürücü hücreler içerisinde aktive edici reseptör olan NKp30 üzerine de çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Alınan hasta biyopsi örneklerinde NKp30 miktarının artmış olduğu gözlenmiştir. Artan NKp30 seviyelerinin B hücrelerinin miktarını artırdığı düşünülmektedir. Bu sebeple, dolaylı olarak in-

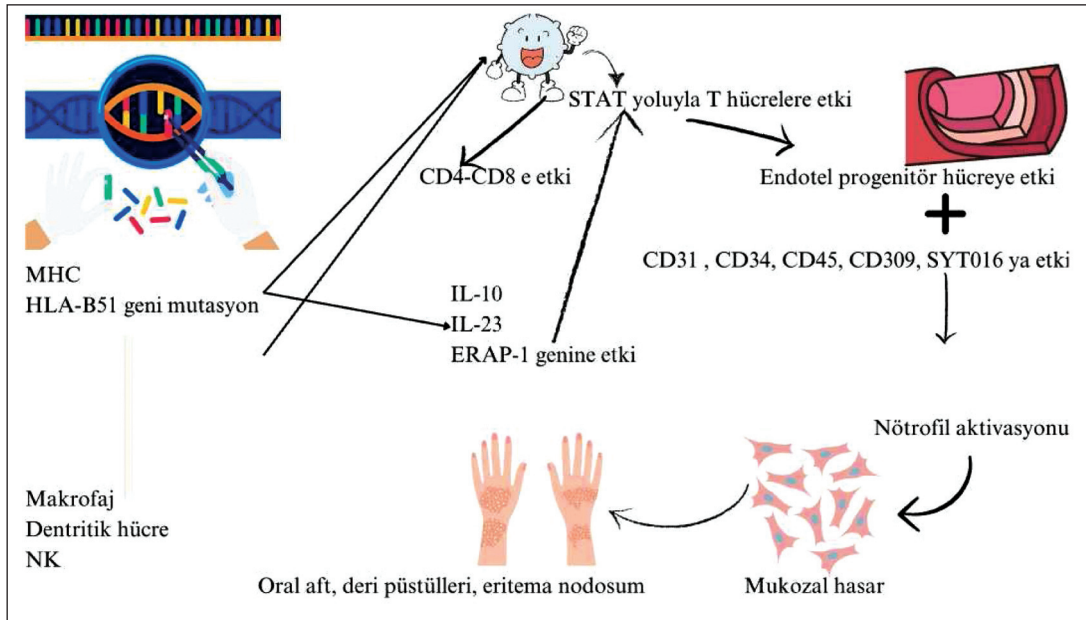
terferon gama sekresyonunu destekleyerek NKp30'u yukarı regüle eden inflamatuvar uyaranlar ve buna bağlı üretilecek monoklonal antikorlar araştırılmaya devam edilmektedir.<sup>61</sup> Sjögren hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada belimumab-rituksimab Faz II çalışmada güvenlik, etkinlik, etki değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlarda belimumab ve rituksimabın güvenilirlik ve tolere edilebilir olduğu gözlemlenmiştir. Monoterapiye kıyasla belimumab-rituksimabın kombinasyon hâlinde kullanımının daha etkili olduğu kanısına varılmıştır. Bulgularda salgı bezleri üzerinde daha etkili iyileşme olduğu belirtilmiştir. Hastalarda ciddi yan etkilerle karşılaşılmağı bu ilaçların kombinasyon hâlinde kullanımının daha iyi olduğunu düşündürmüştür.<sup>62</sup>

## BEHÇET HASTALIĞI

Kan damarlarının inflamasyonu ile karakterize, heterojen, inflamatuvar bir kan-damar hastalığı olan vaskülitin eşlik ettiği bu hastalık; Japonya, Kore, Orta Doğu ve Akdeniz bölgesi dâhil olmak üzere İpek Yolu bölgelerinde yaygın görülmektedir. İlk olarak 1937 tarihinde tekrarlayan aftöz stomatit, genital aft ve tekrarlayan üveit üçlüsü olarak Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Mukokutanöz lezyonlar ve oküler tutulumlar ve kronik nüks eden enfeksiyonlar gözlemlenen semptomlar arasında yer almaktadır. Sıklıkla 20-40 yaş arası bireylerde karşılaşmaktadır. Hastalığın prevalansı kadın ve erkekte aynıdır ancak erkeklerde aynı anda birçok organı ve sistemi etkilediği için daha şiddetli bir seyir söz konusu olabilmektedir. Hastalığın oluşumunda genetik (HLA-B1) ve çevresel (bağışıklık enfeksiyon, yaş, immün yaş) faktörler etkilidir.<sup>63</sup> Şekil 5'te Behçet hastalığı patogenezi şematik olarak gösterilmiştir.<sup>64</sup>

## Tedavi

Behçet hastalığında tedavide temel amaç, sistemik iltihabı önlemek veya yavaşlatmaktır. Bu amaçla, birinci basamak tedavide mukokutanöz belirtileri tedavi etmek amacıyla kolşisin kullanılmaktadır. Genel olarak tedavide kortikosteroid (prednol), immünomodülatör (tiyopürin), antitümör nekrotik faktör  $\alpha$ , monoklonal antikorlarının (İnfliksimumab ve adalimumab), steroide dirençli veya bağımlı bağırsak Behçet hastalarında kombinasyon hâlinde kulla-



ŞEKİL 5: Behçet hastalığı patogenezinin şematik gösterimi.  
IL: İnterlökin.

nımları önerilmektedir.<sup>65</sup> Literatüre bakıldığında sıklıkla infliksimab, adalimumab, tosilizumap ve alemtuzumab monoklonal antikorlarının Behçet hastalığında kullanıldığı görülmektedir. Üçlü karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada (infliksimab, adalimumab, tosilizumap) monoklonal antikorlar arasında infliksimab grubunun adalimumab grubuna kıyasla oküler semptomlarda daha etkin sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Tosilizumap grubunda ise 3 gruba karşılaştırıldığında ciddi yan etkilerin daha az olduğu kanıtlanmıştır. Ancak örneklem büyüklüğünün küçüklüğü tedavide tercih konusunda tosilizumap için sınırlamalar getirmiştir. Araştırılan bu antikorların dışında immüsupresif tedaviye dirençli enfeksiyöz olmayan üveitte anakinra, kanakinumab monoklonal antikorlarının etkinliklerinin hâla araştırıldığı görülmüştür.<sup>66</sup> İnfliksimab kullanılarak gerçekleştirilen farklı bir çalışmada ise tedavide vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında, konvansiyonel immüsupresiflere ve glukokortikoidlere refrakter olanlarda bile etkili olduğu görülmüştür. Araştırmaya dâhil edilenlerin yaklaşık %10'luk kesiminde yan etkiler gerçekleşmiştir. Pulmoner arter tutulumu bu çalışmada, hastaların sahip olduğu en büyük semptomdur. Pulmoner arter tutulumu olan hastalarda 6. ayda

remisyonun arttığı belirtilmiştir. Ancak birinci basamak tedavi olarak bu tür hastalarda yerini alamayacağı çalışmada gösterilmiştir.<sup>67</sup>

Adalimumab ile gerçekleştirilen çalışmada, oral ülserasyonlar ve deri lezyonları üzerindeki etkisinin anlamlı bir farklılığa sahip olduğu ifade edilmiştir. Üveitli hastalarda, adalimumab ile tedavi sürecinde iyileşmeler olduğu belirtilmiştir. Semptomlarda hızlı ve kalıcı bir azalma buna ek olarak, hastalık alevlenmelerinde azalma olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışma adalimumab tedavisinin, ciddi bulaşıcı olayların kabul edilebilir düşük insidansı ile güvenli görünmüştür.<sup>68</sup> Yine adalimumabla monoklonal antikorunun kullanıldığı, Güney Kore de 19 yaş üstü bireylerin yer aldığı çalışmalar yürütülmüştür. İntradermal olarak 56. haftaya kadar adalimumab uygulanmış ve hastalar takip edilmiştir. 6. aydan itibaren semptomlarda iyileşmeler gözlenmiş etkililik ve güvenlik profili istenilen cevapları vermiştir. Bu yüzden intestinal semptomlu Behçet hastalığında kullanımı umut verici olarak görülmüştür. Ancak çalışmada vakalar arasında bir mortalite gerçekleşmiştir. Bu bulgu ile adalimumab uygulanması arasında bağlantısı kurulamamıştır. Kayıtlı hasta sayısının az olması, ilaç seviyesi ve antikor testinin oluşturulamamış olması da



göz önüne alınarak tedavide tercih için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir.<sup>69</sup> Adalimumabın kullanıldığı farklı bir çalışmada ise geleneksel terapötik tedavi alanlara kıyasla adalimumab kullanılan hastalarda inflamasyonun kontrolü ve nöks sıklığının az olmasının daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Adalimumab alan hastalarda 6 aylık tedavi sonrası çoğu hastada retinal vasküler ve kapiller sızıntının önemli ölçüde iyileştiği gösterilmiştir. Bunlara ek olarak adalimumab grubunda, bazı yan etkiler görülmüştür. Bunlar; minör enfeksiyon, üst solunum yolu bozuklukları ve gastrointestinal sistem bozukluklarıdır. Diğer birçok çalışmada adalimumab ve immünosupresanların kombinasyon tedavisini benimsemesine rağmen, en son kanıtların adalimumabın monoterapisine kıyasla kombinasyon tedavisinin oküler inflamasyon kontrolü, glukokortikoid kullanma ve ilaç retansiyon oranında ek bir fayda sağlamadığı literatürde ifade edilmiştir. Bu hastalarında immünosüpresyon içermeyen adalimumabın monoterapisinin etkinliğini ve güvenliğini göstermek için daha fazla randomize klinik çalışmaya ihtiyaç duyulduğu kanısına varılmıştır.<sup>70</sup> Yapılan farklı literatür taramalarında interferon ve infliksimab karşılaştırmalı bir çalışmanın yapıldığı fark edilmiştir. Bu çalışmada interferon grubunun %85'i, infliksimab grubunun ise %71'inin tam remisyona sağladığı ve düşük nöks oranları olduğu belirtilmiştir. Elde edilen bulgularda İnterferon grubunun, infliksimab grubuna kıyasla daha yüksek bir etkinliği olduğu kabul edilmiştir. İnterferon grubunda anterior iskemik nöropati semptomu ortaya çıkmış olsa da İnfliksimab grubunun minör infüzyonla iyi tolere edildiği, ciddi advers olaylarla karşılaşılmadığı bu bilgilere ek olarak ifade edilmiştir. Ancak çalışmada tercih edilen örneklem büyüklüğünün küçük olması tedavide tercih edilme-leri konusunu düşündürmüştür.<sup>71</sup>

Bahsedilen tedavilere ek olarak janus kinaz inhibitörleri (Tofasitinib) de Behçet hastalığında çalışılmıştır. Yapılan çalışmada Behçet hastalarında, yorgunluk, ateş, karın ağrısı, ishal veya kabızlık gibi sistemik semptomlarda hızlı ve kalıcı bir iyileşme olduğu görülmüştür. Remisyonda geciken hastalarda tofasitinib tedavisinin sürdürülmesiyle birlikte vakalarda iyileşmeler olduğu kaynakta belirtilmiştir. Çalışmada, hastalarda ciddi yan etkiler görülmemiştir.<sup>72</sup>

Yapılan literatür taramalarında Behçet hastalığının tedavisinde tercih edilen ve bizim de bahsettiğimiz antitümör nekrotik faktör  $\alpha$ 'ların başarısızlıkları hakkında kesin bir bilgi yoktur. Farklı alanlara yönelme amacıyla hücre yüzey reseptörlerinin hedef alındığı yeni monoklonal antikolar üretilmiş ve kullanılmıştır. Alemtuzumab bu amaçla üretilen bir monoklonal antikordur. Etkisini, lenfositleri, monositleri ve eozinofilleri geri dönüşümlü olarak tüketerek gösterir. Fakat yapılan çalışmalarda B ve T hücreleri dışında CD4+T hücrelerinde devamlı azalmaya bağlı sürekli değişkenlik olduğu bildirilmiştir. Alemtuzumabla gerçekleştirilen çalışmada, alemtuzumabın geleneksel tedavilere yanıt vermeyen vaskülitis hastalarında remisyona neden olduğu ve alemtuzumabın seçilen refrakter veya tekrarlayan Behçet hastalarında kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu hipotezleri öne sürülmüştür. Çalışmada uygulanan 2 doz rejimi arasında remisyona, nöks ve advers olaylar arasında fark bulunamamıştır.<sup>73</sup> Yapılan literatür taramalarında, Behçet hastalığının tedavisinde bahsedilen monoklonal antikoların dışında, Tosilizumap monoklonal antikorunun da kullanıldığı gözlemlenmiştir. Bu hastalığa, hangi mekanizma üzerinden etki ettiği bilinmemektedir. 24 haftalık yapılan Tosilizumap uygulamasında değerlendirmeye alınan hastaların %50'sinde tam yanıt alınırken; %40'ında kısmi yanıt elde edilmiştir. Hastalarda herhangi bir ciddi yan etkiyle karşılaşılmamıştır.<sup>74</sup>

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Küresel dünyada, popülasyonları önemli ölçüde etkileyen hastalıklardan biri de romatizmal hastalıklardır. Romatizmal hastalıklarda genetik ve çevresel faktörlerin sebep olduğu düşünülse de bazı hastalıklarda kaynak bilinmemektedir. Dolayısıyla kaynağı tam olarak bilinmeyen ve çeşitli faktörlerin etkisiyle oluştuğu düşünülen hastalıkların tedavisi tahmin edileceği üzere zordur. Bu derlemede konu genellenerek, toplumda sıkça karşılaşılan ve farklı sistemleri etkileyen romatizmal hastalıklara odaklanılmıştır. Ele alınan juvenil artrit ve Sjögren sendromu hastalıklarında yapılan literatür taramalarında kısıtlı verilere ulaşılmıştır. Bu hastalıklarda literatürde var olan kaynaklar zaman sınırlamasına tabi tutularak son yıllar-



daki çalışmalar ele alınmıştır. Değindiğimiz diğer konu başlıklarından olan romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalıklarında diğerlerine nazaran daha fazla kıyaslayıcı ve bilgilendirici güncel verilere ulaşılmıştır ve sizlere sunulmuştur. Genel olarak tartışma konumuz, bu hastalıklar üzerinde tedavi kategorisinde popüler hâle gelmiş olan monoklonal antikörlerle ilgili çalışmaların yetersizliğidir. Literatür taramalarında elde edilen bilgilerde bu antikörlerin kullanımı ve yeni monoklonal antikörlerin geliştirilmesi yönünde gerçekleştirilen çalışmalara rastlanılmıştır. Her ilaçta olduğu gibi bu ilaçların da faktörlere bağlı değişkenlik göstermekle birlikte birçok yan etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Ancak hastalıkların tedavisinde daha önceden yer almış; antiinflamatuvar ilaçlar, antiromatizmal ilaçlar ve glukokortikoidlerin hastalar üzerindeki etkileri düşünüldüğünde monoklonal antikörlerin daha etkin sonuçlar verdiği göz önünde tutulması gereken önemli bir noktadır. Bunun sebebi, hastalığın oluşumuna sebebiyet veren sinyal yolları, hücre yüzey reseptörleri gibi ana noktalara etki etmesi ve daha radikal bir tedavi seçeneği sunmasıdır. Sonuçta vardığımız temel yargı romatizmal hastalıklarda monoklonal antikörlerle ilgili çalışmaların daha fazla yapılması gerekti-

ğidir. Sunduğumuz derlemenin bu konu hakkında genel fikir sahibi olmak için bir ön ayak olacağını düşünmekteyiz.

### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### **Yazar Katkıları**

**Fikir/Kavram:** Elif Çadircı, Şeydanur Avcı, Alperen Canpolat; **Tasarım:** Şeydanur Avcı, Alperen Canpolat; **Denetleme/Danışmanlık:** Elif Çadircı; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Şeydanur Avcı, Alperen Canpolat; **Analiz ve/veya Yorum:** Elif Çadircı, Şeydanur Avcı; **Kaynak Taraması:** Şeydanur Avcı, Alperen Canpolat; **Makalenin Yazımı:** Elif Çadircı, Şeydanur Avcı, Alperen Canpolat; **Eleştirel İnceleme:** Elif Çadircı.

## KAYNAKLAR

- Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol.* 2018;834:188-96. [Crossref] [PubMed]
- Liu JK. The history of monoclonal antibody development-Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg (Lond).* 2014;3(4):113-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Li J, Zhu Z. Research and development of next generation of antibody-based therapeutics. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31(9):1198-207. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Castelli MS, McGonigle P, Hornby PJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(6):e00535. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Selimoğlu SM, Kasap M, Akpınar G, Karadenizli A. Monoklonal antikör teknolojisinin dün, bugün ve geleceği [Yesterday, today and the future of monoclonal antibody technology]. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2016;2(1):6-14. [Crossref]
- Singh R, Chandley P, Rohatgi S. Recent advances in the development of monoclonal antibodies and next-generation antibodies. *Immunohorizons.* 2023;7(12):886-97. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lim KK, Ng K, Balachandran S, Russell MD, Boalch A, Sinclair A, Coker B, et al. Measuring the impact of monoclonal antibody therapies. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1256712. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Calle E, Gómez-Puerta JA. The spectrum of rheumatic diseases. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases.* 2018;15:1-13. [Crossref]
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-72. [Crossref] [PubMed]
- Mariani FM, Martelli I, Pistone F, Chericoni E, Puxeddu I, Alunno A. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(9):1725-34. [Crossref] [PubMed]
- Østergaard M, van Vollenhoven RF, Rudin A, Hetland ML, Heiberg MS, Nordström DC, et al. Certolizumab pegol, abatacept, tocilizumab or active conventional treatment in early rheumatoid arthritis: 48-week clinical and radiographic results of the investigator-initiated randomised controlled NORDSTAR trial. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(10):1286-95. [Crossref] [PubMed]
- Tanaka Y, Takeuchi T, Haaland D, Hall S, Inanc N, Li Z, et al. Efficacy of certolizumab pegol across baseline rheumatoid factor subgroups in patients with rheumatoid arthritis: Post-hoc analysis of clinical trials. *Int J Rheum Dis.* 2023;26(7):1248-59. [Crossref] [PubMed]

13. Takeuchi T, Chino Y, Kawanishi M, Nakanishi M, Watase H, Mano Y, et al. Efficacy and pharmacokinetics of ozoralizumab, an anti-TNF $\alpha$  NANOBODY $\text{\textcircled{c}}$  compound, in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the OHZORA and NATSUZORA trials. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):60. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Keam SJ. Ozoralizumab: first approval. *Drugs.* 2023;83(1):87-92. [Crossref] [PubMed]
15. Durmuş B. Yeni Anti-TNF'ler: Golimumab ve Sertolizumab Pegol. *Türkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics.* 2014;7(4):81-7.
16. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of infliximab and its biosimilars in patients with rheumatoid arthritis presenting an insufficient response to methotrexate : A network meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2023;82(2):114-22. English. [Crossref] [PubMed]
17. Pappas DA, O'Brien J, Guo L, Shan Y, Baker JF, Kricorian G, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with rheumatoid arthritis initiating etanercept, adalimumab, or Janus kinase inhibitor as first-line therapy: results from the real-world CorEvitas RA Registry. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):166. [Crossref] [PubMed] [PMC]
18. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: what have we learned? *BioDrugs.* 2024;38(1):61-71. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Lee YH, Song GG. Comparison of the efficacy and safety of olokizumab at different dosages in patients with active rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2024;83(Suppl 1):107-14. English. [Crossref] [PubMed]
20. Leng X, Tang X, Hu P, Guan X, Li Q, Huang C, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of WBP216, a novel IL-6 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis: a phase Ia randomized placebo-controlled study. *Front Immunol.* 2023;13:1110992. [Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Buttgerit F, Aelion J, Rojkovich B, Zubrzycka-Sienkiewicz A, Chen S, Yang Y, et al. Efficacy and safety of ABBV-3373, a novel anti-tumor necrosis factor glucocorticoid receptor modulator antibody-drug conjugate, in adults with moderate-to-severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: a randomized, double-blind, active-controlled proof-of-concept phase IIA trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(6):879-89. [Crossref] [PubMed]
22. Tuttle J, Drescher E, Simón-Campos JA, Emery P, Greenwald M, Kivitz A, et al. A phase 2 trial of peresolimab for adults with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2023;388(20):1853-62. [Crossref] [PubMed]
23. Clarke SLN, Mageean KS, Carlton H, Simonini G, Sharp GC, Relton CL, et al. "Environmental risk factors associated with juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: a systematic review of the literature". *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2021;11(1):15. [Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Sudhakar M, Kumar S. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian J Pediatr.* 2024. [Crossref] [PubMed]
25. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baidam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):135. [Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Brunello F, Tirelli F, Pegoraro L, Dell'Apa F, Alfisi A, Calzamatta G, et al. New Insights on Juvenile Psoriatic Arthritis. *Front Pediatr.* 2022;10:884727. [Crossref] [PubMed] [PMC]
27. Van Gelder RN. Drug Costs, Effectiveness, and Kids in the crossfire: adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology.* 2019;126(3):425-7. [Crossref] [PubMed]
28. Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Golimumab. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [PubMed]
29. Akioka S. Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2019;29(2):275-86. [Crossref] [PubMed]
30. Adrovic A, Yildiz M, Köker O, Şahin S, Barut K, Kasapçopur Ö. Biologics in juvenile idiopathic arthritis-main advantages and major challenges: a narrative review. *Arch Rheumatol.* 2020;36(1):146-57. [Crossref] [PubMed] [PMC]
31. Liu DW, Chen JJ, Tang XM, Zhang Y, Zhou J. Infliximab therapy and outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a single-center study in China. *World J Pediatr.* 2020;16(1):68-73. [Crossref] [PubMed]
32. Cimaz R, Maioli G, Calabrese G. Current and emerging biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(7):725-40. [Crossref] [PubMed]
33. Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 2019;158(3):153-60. [Crossref] [PubMed] [PMC]
34. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(8):999-1014. [Crossref] [PubMed]
35. McKeon KP, Jiang SH. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Aust Prescr.* 2020;43(3):85-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
36. Plüß M, Piantoni S, Tampe B, Kim AHJ, Korsten P. Belimumab for systemic lupus erythematosus-Focus on lupus nephritis. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(5):2072143. [Crossref] [PubMed] [PMC]
37. Li K, Yu Y, Gao Y, Zhao F, Liang Z, Gao J. Comparative effectiveness of rituximab and common induction therapies for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol.* 2022;13:859380. [Crossref] [PubMed] [PMC]
38. Urowitz MB, Aranow C, Asukai Y, Bass DL, Bruce IN, Chauhan D, et al. Impact of belimumab on organ damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(11):1822-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
39. Kirou KA, Dall Era M, Aranow C, Anders HJ. Belimumab or anifrolumab for systemic lupus erythematosus? A risk-benefit assessment. *Front Immunol.* 2022;13:980079. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Lipsky P, Gordon RM, Fei K, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase II open-label extension study. *J Rheumatol.* 2022;49(4):380-7. [Crossref] [PubMed]
41. Morand E, Pike M, Merrill JT, van Vollenhoven R, Werth VP, Hobar C, et al. Deucravacitinib, a tyrosine kinase 2 inhibitor, in systemic lupus erythematosus: a Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(2):242-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Askanase A, Khalili L, Tang W, Mertz P, Scherlinger M, Sebbag E, et al. New and future therapies: changes in the therapeutic armamentarium for SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023:101865. [Crossref] [PubMed]
43. Jayne DR, Steffgen J, Romero-Diaz J, Bajema I, Boumpas DT, Noppakun K, et al. Clinical and Biomarker responses to BI 655064, an antagonistic Anti-CD40 antibody, in patients with active lupus nephritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase II trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(11):1983-93. [Crossref] [PubMed]
44. Merrill JT, Guthridge J, Smith M, June J, Koumpouras F, Machua W, et al. Obexelimab in systemic lupus erythematosus with exploration of response based on gene pathway co-expression patterns: a double-blind, randomized, placebo-controlled, Phase 2 trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(12):2185-94. [Crossref] [PubMed]
45. Rovin BH, Furie RA, Ross Terres JA, Giang S, Schindler T, Turchetta A, et al. Kidney Outcomes And Preservation Of Kidney Function With Obinutuzumab In Patients With Lupus Nephritis: A Post Hoc Analysis Of The NOBILITY Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(2):247-54. [Crossref] [PubMed]
46. Roccatello D, Fenoglio R, Caniggia I, Kamgaing J, Naretto C, Cecchi I, et al. Daratumumab monotherapy for refractory lupus nephritis. *Nat Med.* 2023;29(8):2041-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Vehof J, Utheim TP, Bootsma H, Hammond CJ. Advances, limitations and future perspectives in the diagnosis and management of dry eye in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 126(4):301-9. [PubMed]

48. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardaneli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022;22(1):9-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome-classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci*. 2018;126 Suppl 1(Suppl Suppl 1):37-48. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Shen L, He J, Kramer JM, Bunya VY. Sjögren's syndrome: animal models, etiology, pathogenesis, clinical subtypes, and diagnosis. *J Immunol Res*. 2019;2019:8101503. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Chen YH, Wang XY, Jin X, Yang Z, Xu J. Rituximab therapy for primary sjögren's syndrome. *Front Pharmacol*. 2021;12:731122. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NK, Wegener WA, Goldenberg DM, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R129. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Cornec D, Jousse-Joulin S, Costa S, Marhadour T, Marcoelles P, Berthelot JM, et al. High-grade salivary-gland involvement, assessed by histology or ultrasonography, is associated with a poor response to a single rituximab course in primary sjögren's syndrome: data from the tears randomized trial. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162787. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng WF, et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(7):1440-50. Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(10):1748. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):526-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. De Vita S, Quartuccio L, Seror R, Salvin S, Ravaud P, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjögren's syndrome: the BELISS open-label phase II study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2249-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Bowman SJ, Fox R, Dörner T, Mariette X, Papas A, Grader-Beck T, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *Lancet*. 2022;399(10320):161-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Clark HJ, Fong PCC, Ng KPL. Clinical and serological resolution of pembrolizumab associated Sjögren's syndrome: long-term follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):e22-e4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Muralidharan S, Njenga M, Garron T, Bondensgaard K, Paolini JF. Preclinical immunopharmacologic assessment of KPL-404, a novel, humanized, non-depleting antagonistic anti-CD40 monoclonal antibody. *J Pharmacol Exp Ther*. 2022;381(1):12-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Berardicurti O, Pavlych V, Cola ID, Ruscitti P, Di Benedetto P, Navarini L, et al. Long-term safety of rituximab in primary sjögren syndrome: the experience of a single center. *J rheumatol*. 2022;49(2):171-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Pontarini E, Sciacca G, Grigoriadou S, Rivellese F, Lucchesi D, Fossati-Jimack L, et al. NKp30 receptor upregulation in salivary glands of sjögren's syndrome characterizes ectopic lymphoid structures and is restricted by rituximab treatment. *Front Immunol*. 2021;12:706737. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Mariette X, Barone F, Baldini C, Bootsma H, Clark KL, De Vita S, et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. *JCI Insight*. 2022;7(23):e163030. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Lamprecht P. Revidierte chapel-hill-nomenklatur der vaskulitiden [Revised chapel hill nomenclature of vasculitides]. *Z Rheumatol*. 2012;71(9):743-4. German. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Cheng L, Zhan H, Liu Y, Chen H, Zhang F, Zheng W, et al. Infectious agents and pathogenesis of Behçet's disease: an extensive review. *Clin Immunol*. 2023;251:109631. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Manuelyan Z, Butt E, Parupudi S. Gastrointestinal Behçet's disease: manifestations, diagnosis, and management. *Dis Mon*. 2024;70(1S):101674. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Barroso-García N, Atienza-Mateo B, Ferraz-Amaro I, Prieto-Peña D, Beltrán E, Adán A, et al. Anti-TNF vs tocilizumab in refractory uveitic cystoid macular edema due to Behçet's disease. Multicenter study of 49 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;58:152153. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Hatemi G, Tukek NB, Esatoglu SN, Ozguler Y, Taflan SS, Uygunoglu U, et al. Infliximab for vascular involvement in Behçet's syndrome. *Clin Immunol*. 2023;253:109682. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. van der Houwen TB, Humer B, Missotten TO, Thiadens AAHJ, van Hagen PM, van Laar JAM. Long-term data on efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease. *Clin Immunol*. 2023;247:109242. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Yu J, Shin SJ, Park YJ, Kim HW, Lee BI, Ye BD, et al. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with intestinal Behçet's disease: a real-world prospective observational study in South Korea. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):449. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
70. Yang S, Huang Z, Liu X, Li H, Xie L, Chen X, et al. Comparative study of adalimumab versus conventional therapy in sight-threatening refractory Behçet's uveitis with vasculitis. *Int Immunopharmacol*. 2021;93:107430. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. De Simone L, Invernizzi A, Aldigeri R, Mastrofilippo V, Marvisi C, Gozzi F, et al. Effectiveness of infliximab and interferon alpha-2a for the treatment of behçet's uveitis: customizing therapy according to the clinical features. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(2):506-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Zou J, Cai JF, Ye JF, Guan JL. Tofacitinib as an alternative therapy for refractory intestinal Behçet's syndrome. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221124014. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
73. Gopaluni S, Smith R, Goymer D, Cahill H, Broadhurst E, Wallin E, et al. Alemtuzumab for refractory primary systemic vasculitis-a randomised controlled dose ranging clinical trial of efficacy and safety (ALEVIATE). *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
74. Zhong H, Liu T, Liu Y, Zhang X, Zhou Y, Su Y. Efficacy and safety of tocilizumab in Behçet's syndrome with refractory arterial lesions: a single-centre observational cohort study in China. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(7):2923-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]