

FİZİKSEL TIP

ROMATOİD ARTRİTTE BİYOLOJİK TEDAVİLER

BIOLOGIC THERAPIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Figen ARDIÇ MD*, Gülin FINDIKOĞLU MD*, Mine KÖYBAŞI MD*, Z. Rezan YORGANCIOĞLU MD*

*S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

ÖZET

Romatoid artrit tedavisinde geleneksel hastalık baskılayıcı ilaçlar yerini hastalık düzenleyici biyolojik ilaçlara bırakacak gibi görünmektedir. Ancak bu güncel tedavilere uygun hasta seçimi kritik önem taşımaktadır. Bu derlemede belli başlı biyolojik hastalık düzenleyici ilaçlara Amerikan Romatizma Derneği cevap kriterleri ışığında yorum getirmeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: romatoid artrit, hastalık düzenleyici biyolojik ilaçlar, adalimumab, etanercept, infliximab, anakinra, rituksimab, abatacept

SUMMARY

It seems to be clear that the biologic DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) have placed to the traditional DMARD in the management of rheumatoid arthritis. However choosing the appropriate patient has a critical importance. We aimed to make an interpretation for certain biologic DMARD in the light of American College of Rheumatology response criteria.

Key words: rheumatoid arthritis, disease modifying anti-rheumatic drugs, adalimumab, etanercept, infliximab, anakinra, rituximab, abatacept

ROMATOİD ARTRİTTE BİYOLOJİK TEDAVİNİN HEDEFİ

Romatoid artrit (RA) patogenezinin anlaşılmasındaki ilerlemelerle birlikte, eklem hasarına sebep olan immün mekanizmaları etkileyerek RA'nın progresyonunu yavaşlatan tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. RA'da biyolojik ilaçlar immün mekanizmada hedefi olan rekombinant moleküllerdir ve hedeflenen molekül hastalığın patogenezinde kilit rol oynamaktadır. Mevcut biyolojik tedavi yöntemleri TNF- α , IL-1 ve B hücrelerini hedefler. Bu yazıda RA'nın biyolojik tedavisinde kullanılan başlıca biyolojik tedavi ajanları hakkında yapılmış randomize kontrollü çalışmaları derledik.

HEDEF : TNF- α

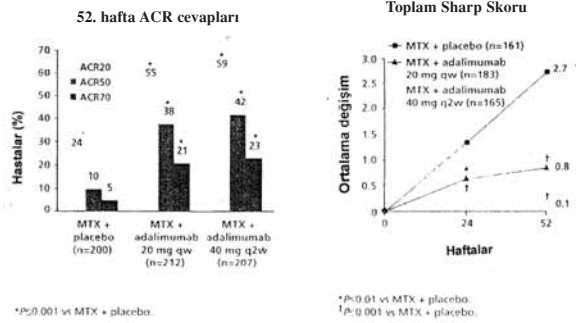
ADALİMUMAB

Adalimumab (Humira®); rekombinant insan IgG1'i olup, insan TNF- α 'sı için spesifik monoklonal antikordur. Adalimu-

mab TNF- α 'nın her iki yüzeyel hücre reseptörlerini (tip-I (p55) reseptör ve tip-II (p75) reseptör) inhibe eder ve yarılanma ömrü 10 ila 20 gün arasındadır (1,2). Adalimumab tek başına veya metotreksat (MTX) veya diğer hastalık düzenleyici biyolojik ilaçlarla (DMARD) birlikte subkutan (sc) ve haftada bir 40 mg olacak şekilde kullanılır. Tedavi edilen hastalarda ciddi RA'yı yatıştırdığı gösterilmiştir (3).

Adalimumab'ın monoterapi veya MTX ile kombinasyonu olarak kullanıldığında RA'nın semptomlarını baskıladığı gösterilmiştir (1). Adalimumab'ın MTX kombinasyonu ile etkinliği ve güvenilirliği önceki MTX tedavisine yeterli cevap alınmamış aktif RA'lı 619 hastadan çift kör, plasebo kontrollü ve faz III klinik çalışmalarıyla değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, randomize olarak çalışmaya alınan; haftada bir kez adalimumab (20 mg sc, n=212), haftada iki kez adalimumab (40 mg sc, n=207) veya plasebo (n=200) alan grupların hepsi MTX kullanıyordu. Asıl amaç; 52 hafta sonra RA'nın radyolojik progresyonunun

(Modifiye Sharp Skoru), 24 hafta sonra American College of Rheumatology %20 cevap skorunun (ACR 20) ve 52 haftada fiziksel fonksiyonlar skorunun (HAQ-Health Assessment Questionnaire) değerlendirilmesi. Hastalığın radyolojik progresyonunun değerlendirilmesi ve adalimumab'ın tedavi etkinliğinin ACR cevabı Şekil 1'de gösterilmektedir. Adalimumab ve MTX kombinasyonu tedavisinde, RA'nın radyolojik progresyonunda anlamlı istatistiksel azalma ve ACR 20 cevabında anlamlı düzelme izlenmiştir. Adalimumab grubu plasebo grubu ile karşılaştırıldığında fiziksel fonksiyonlarda anlamlı iyileşme göstermiştir. Her iki adalimumab grubunda yaklaşık %40 hastada başlangıca göre ACR 50 cevabında iyileşme gözlenmiştir.



Şekil 1. RA'da Adalimumab tedavisinin etkinliği*

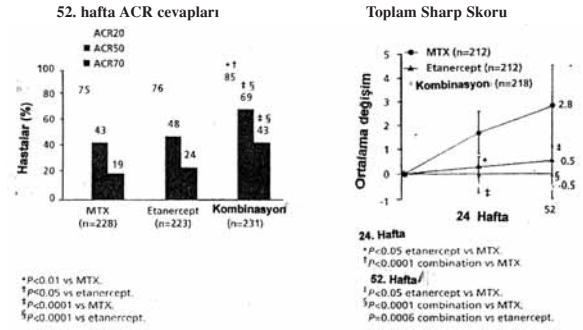
*Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Arthritis Rheum. 2004;50:1400-1411.

ETANERCEPT

Etanercept (Enbrel®) insan TNF α reseptörlerinin, insan IgG1'in Fc kısmına bağlanmasıyla meydana gelen füzyon proteindir. Etanercept TNF- α ve TNF- α 'ya bağlanarak, TNF ile etkileşmelerini önler. Etanercept'in yarılanma ömrü 3.0 ila 5.5 gün arasında (4,5) olmakla birlikte haftada tek doz 50 mg veya haftada iki defa 25 mg subkutan enjeksiyon ile tek başına veya MTX ile kombine kullanılır (6).

Etanercept'in akut ve kronik RA'yı düzelttiği gösterilmiştir (7,8). Etanercept kullanan (haftada iki kez 25 mg, sc n = 223), oral MTX kullanan (haftada 20 mg'dan fazla n = 228) veya etanercept ve MTX kombinasyonu (n = 231) ile tedavi edilen 686 aktif RA'lı hasta, randomize çift kör TEMPO (Trial of Etanercept and MTX with Radiographic Patient Outcomes) çalışmasında ele alınmıştır. Önceden MTX ile tedavi edilmiş ve bu tedavi boyunca ciddi yan etki izlenmemiş hastalar çalışmaya alınmış ve bu hastaların MTX alımı çalışmaya başlamadan 6 ay önce kesilmiştir. Diğer DMARD'lar tedaviden 4 hafta önce kesilmiştir. Etanercept ve MTX kombinasyonu ile RA aktivitesinin

de anlamlı cevaplar izlenmiştir. Ve bu izlem 24 hafta sonra ACR indeksi ile eğerinin altında kalan alanın, tek başına MTX grubu ile kıyaslanması ile değerlendirilmiştir. 52 hafta boyunca MTX kullanan hastalarda eklem hasarının devam ettiği Şekil 2'de gösterilmiştir. Etanercept ile tedavide MTX'den daha az radyografik progresyon izlenmiştir ve kombine tedavi alan hastalarda başlangıçtaki hastalara göre hastalığın ortalama radyografik şiddetinde düzelmeler izlenmiştir. MTX ve Etanercept alan %69 hastada, MTX grubunda %43 hastada ve Etanercept grubunda %48 hastada (p < 0.0001) ACR 50 cevabı izlenmiştir.



Şekil 2. RA'da Etanercept tedavisinin etkinliği*

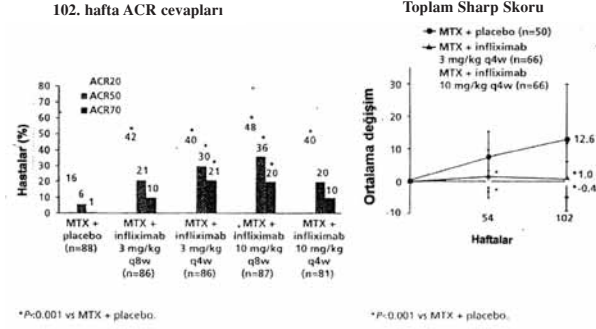
*Klareskog L, Van der Heijde D, Jager JP, et al. Lancet 2004;363:675-681.

INFLIXIMAB

Infliximab (Remicade®) kimerik bir anti-TNF- α antikordur. Bu antikor sirkülasyondaki TNF- α 'ya bağlanarak TNF- α reseptörlerinin aktivasyonunu önlemektedir. Hücre yüzeylerindeki TNF- α 'lara da bağlanarak antikor ve kompleman bağımlı hücre ölümü başlatabilmektedir. Yarılanma ömrü 8 ila 10 gün olup (9) ciddi RA'yı baskılamak için MTX ile kombine tedavide 3-10 mg/kg dozunda her 4-8 haftada bir 2 saat süren intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır (10).

ATTRACT (Anti TNF Therapy in RA with Concomitant Therapy) klinik çalışmasında aktif RA'lı 428 hasta; MTX + Plasebo (n = 88) veya MTX + İnfliximab ile 4 farklı tedavi grubu (3 mg/kg veya 10 mg/kg her 4 veya 8 haftada bir uygulanan 4 grup infliximab kombinasyonu, n=340) randomize çalışmaya alındı. Çalışma aslında bir yıl için planlanmıştı fakat sonra ikinci yıla uzatıldı. En az 3 ay (tedaviye 2 haftadan fazla ara vermemiş) 4 haftadan daha fazla 12,5 mg/hafta dozundan daha yüksek sabit doz MTX almış hastalar çalışmaya uygun hastalardı. Diğer DMARD tedavilerine izin verilmedi. 102 hafta boyunca infliximab ve MTX kombinasyonu ile hastalığın radyolojik progresyonu (total modifiye Sharp skoru), ACR cevabının

da anlamlı klinik ve istatistiksel iyileşmeler (Şekil 3.) ile yaşam kalitesinde iyileşmeler izlenmiştir. Kombinasyon grubunda ACR 50 cevabı 3 mg/kg her 8 haftada bir şekilde uygulanan grupta (hastaların %21'i) en az, 10 mg/kg her 8 haftada bir şekilde uygulanan grupta ise (%36) en yüksekti.



Şekil 3. RA'da Infliximab tedavisinin etkinliği*

*Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, et al. N Engl J Med. 2000; 343:1594-1602
*Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Arthritis Rheum. 2004;50:1051-1065.

TNF- α İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİNLİĞİ, GÜVENİLİRLİĞİ VE TOLERE EDİLEBİLİRLİĞİ

TNF- α inhibitörleri ile RA'lı hastalarda klinik ve radyolojik sonuçlarda önemli iyileşmeler izlenmiştir. Birçok hasta yeterli cevap vermemiştir veya ancak MTX ile yoğun kombine tedaviye cevap kaydedilmiştir. Bu ajanlara karşı güvenilirlik kaygıları da artmıştır. En sık izlenen yan etkiler infüzyon reaksiyonu (infliximab ile) ve lokal enjeksiyon reaksiyonudur (etanercept ve adalimumab ile). TNF- α inhibitörleri ile artmış enfeksiyon riski olabilir; üst solunum yolu enfeksiyonu, fırsatçı enfeksiyon, tüberküloz gibi. Diğer nadir görülen yan etkiler arasında; lupus benzeri otoimmün hastalık, demiyelizan sendromlar (eski multiple skleroz'un ve yeni başlayan demiyelizan hastalığın alevlenmesi), konjestif kalp yetmezliğinin dekompanse olması mevcuttur. Lenfomanın TNF- α inhibitörleri tedavisi ile veya RA sonucu gelişip gelişmediği tam bilinmese de artmış lenfoproliferatif hastalıklar izlenmiştir. TNF- α inhibitörlerine karşı gelişen antikolar bazı hastalarda rapor edilmiştir. Bu antikolar değişik tedavi dozlarında ve MTX kullanımında tespit edilmiştir.

HEDEF : IL-1

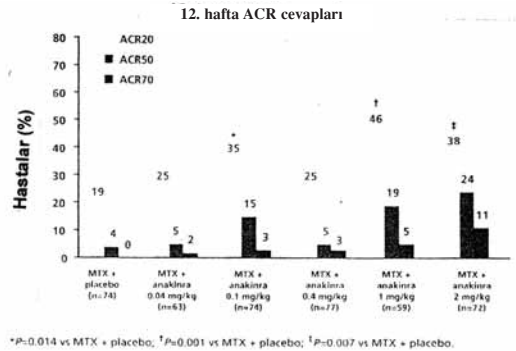
ANAKINRA

IL-1'in proinflamatuvar etkileri doğal olarak gelişen IL-1 reseptör antagonistleri (IL-1RA) ile önlenir. Bu ajanlar IL-1 ile tip I

IL-1 reseptörleri için yarışır. Anakinra (Kineret®) insan IL-1RA rekombinantıdır. Böylece Anakinra'nın IL-1 reseptörleri için yarışarak IL-1'in eklem inflamasyonundaki etkilerini azaltacağı beklenir. Anakinra'nın nispeten 4-6 saat süren kısa yarılanma ömrü vardır. Anakinra, yalnız veya DMARD kombinasyonu ile birlikte (TNF- α inhibitörleri hariç) günlük 100 mg sc enjeksiyonu şeklinde kullanılır (11). Daha önce diğer ajanlarla tedavi edilen ciddi RA'yı yatıştırdığı gösterilmiştir.

Anakinra'nın etkinliği ve güvenilirliği ve MTX ile kombinasyonu çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz III klinik çalışmalarıyla değerlendirilmiştir (12). Ciddi aktif RA için maksimum tolere edilebilir dozda MTX alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Randomize çalışmada MTX ile kombinasyonda 5 farklı Anakinra dozu verilen grup (0.04, 0.1, 0.4, 1.0 veya 2.0 mg/kg) ve plasebo grubu oluşturulmuştur. Oluşturulan bu gruplara 24 hafta boyunca günlük sc Anakinra enjeksiyonu yapılmıştır.

Anakinra tedavisi ile 12 hafta sonra ACR 20 cevabında doza bağımlı anlamlı artış izlenmiştir (Şekil 4.) (12). ACR 20 cevabı plasebo grubunda %19, 0.04, 0.1, 0.4, 1.0 ve 2.0 dozu alan Anakinra gruplarında ise sırasıyla (p=0.001 doza bağımlı cevap) %25, %35, %25, %46 ve %38 idi. Her Anakinra grubu plasebo ile kıyaslandığında birçok hastanın plaseboya göre ACR 20 cevabı 0.1 mg/kg doz (p=0.014), 1.0 mg/kg doz (p=0.001) ve 2.0 mg/kg doz (p=0.007)'lerinde anlamlı bulunmuştur. 24 hafta sonra plasebo ve diğer Anakinra grupları arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 1.0 mg/kg (%42) dozu alan Anakinra grubunda ACR 20 cevabı plaseboya göre (%23 p=0.018) anlamlı bir şekilde geri kalmıştır.



*P=0.014 vs MTX + placebo; †P=0.001 vs MTX + placebo; ‡P=0.007 vs MTX + placebo.

Şekil 4. RA'da Anakinra tedavisinin etkinliği

ANAKINRA'NIN GÜVENİLİRLİĞİ

Anakinra için daha çok lokal reaksiyon, baş ağrısı ve üst solu-

num yolu enfeksiyonları bildirilmiştir (12). Anakinra tedavisinde ciddi enfeksiyonların ortaya çıkma riski açıkça artmıştır. Belki bu risk TNF- α inhibitörü kombinasyonu ile kullanıldığında daha da artabilir. Böylece Anakinra ve TNF- α inhibitör kombinasyonundan kaçınmak gerekecektir (13). Küçük bir grupta nötropeni ve trombositopeni bildirilmiştir. Anakinra kullanan hastalarda düzenli tam kan sayımının yapılması tavsiye edilmektedir.

HEDEF : B HÜCRELERİ :

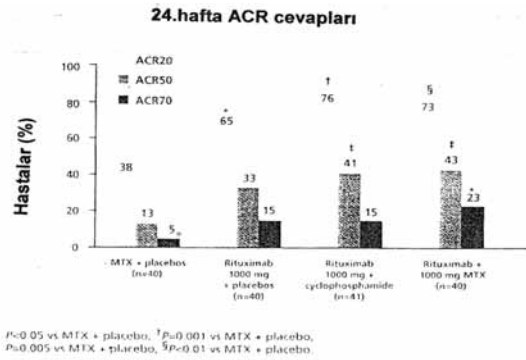
RİTUXİMAB

RA'nın otoimmün doğası, progresyonla olan ilişkisi ve otoantikör üretimi sebebiyle; B hücrelerinin inhibe edilmesinin RA'nın progresyonunu önleyebileceği ve belki de uzun dönemde hastalığın tedavisinde nispeten yol gösterici olabileceği öne sürülmüştür (14). Rituximab (Rituxan®) CD20 + B hücre alt popülasyonuna selektif ve geçici inhibisyon yapan, kimyasal anti CD 20 monoklonal antikördür (14,15). CD20 yüzeyel antijen olup, plazma veya stem cell (kök hücre)'lerinde olmayıp yalnızca pre B ve matür B hücrelerince üretilir. Rituximab Non-Hodgkin lenfoma tedavisi için de onaylanmıştır.

Rituximab, MTX'e yeterli cevap vermemiş aktif RA'lı 161 hastada geniş çift kör, plasebo kontrollü çalışmayla değerlendirilmiştir (15). Ciddi RA'lı 5 hastada "open-label pilot" çalışmasıyla ümit verici sonuçlar izlenmiştir (14). Randomize çalışmada 4 grup oluşturulmuştur: 1) Tek başına MTX (Rituximab ve Siklofosfamid için plasebo n=40); 2) Tek başına Rituximab (1000 mg 1. ve 15. gün n = 40) (MTX ve Siklofosfomid için plasebo); 3) Rituximab ve Siklofosfamid (750 mg 3. ve 17. gün n = 41, MTX için plasebo) veya 4) Rituximab ve MTX (n = 40 siklofosfomid için plasebo). Hastalar Rituximab ve Siklofosfamid infüzyonundan önce 17 gün kortikosteroid almıştır. NSAIDs veya diğer kortikosteroid (maximum günlük doz 12 mg prednizolon veya eş değeri) kullanılmasına izin verilirken diğer DMARD veya sitokin inhibitörleri kullanılmamıştır. Hastalar 48 hafta takip edilmiştir. Çalışmanın ana amacı 24 hafta sonra ACR 50 cevabı, ikinci ana amacı ise 24 ve 48 hafta sonra ACR 20 ve ACR 70 cevabını tespit etmiştir.

Rituximab tedavisinin etkinliği ACR 20, ACR 50 ve ACR 70'in 24 hafta sonraki cevabı Şekil 5.'de gösterilmiştir (15). ACR 50 (asıl amaç) cevabı yalnız MTX alanlarda %13, yalnız Rituximab alanlarda % 33 (p=0.059 vs MTX), Rituximab ve Siklofosfamid

alanlarda (p=0.005 vs MTX) %41 ve MTX ile rituximab alanlarda %43 (p=0.005 vs MTX) olarak bulunmuştur. 48 hafta sonra benzer sonuçlar gözlemlenmiştir. Rituximab ve siklofosfamid grubu ile Rituximab ve MTX gruplarının ACR 50 cevapları, MTX'in monoterapi cevabından anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edilmiştir. MTX'in monoterapi grubuna göre 24 ve 48 hafta sonraki ACR 70 cevabı yalnızca Rituximab ve MTX kombinasyonunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 5. RA'da Rituximab tedavisinin etkinliği

RİTUXİMAB GÜVENİLİRLİĞİ

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar, geçici hipotansiyon veya hipertansiyon atakları, öksürük, kaşıntı ve döküntü rituximab'ın sık karşılaşılan yan etkileridir (15). Bu reaksiyonlar genellikle ilk Rituximab infüzyonunda meydana gelir ve tedavi devam ettikçe azalır. 4 grup için yan etkilerin insidansı birbirine yakındır. Rituximab tedavisi; 24 haftalık çalışma periyodu boyunca neredeyse periferdeki tüm B hücrelerini tamamiyle baskılamıştır. Kronik B hücre depresyonunun enfeksiyon riskini arttıracak şekilde açık değildir. 48 haftalık periyod boyunca ciddi enfeksiyonlar MTX + plasebo grubunda yalnızca 1 hastada ve Rituximab grubunda ise toplam 6 hastada rapor edilmiştir. Yazarlar; Rituximab'ın enfeksiyon riskinin kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiğini ifade etmiştir. Ek çalışmalar, etkinlik, doz ve uzun dönem güvenilirliği ile ilgili soruları cevaplandıramamıştır.

HEDEF: CD80/CD86-CD28

T hücreleri; proinflamatuvar sitokinlerin TNF- α , IL-1'in salınması ve B hücrelerinin ürettiği otoantikör ile eklem destrüksiyonunu kolaylaştıran adaptif immun cevabın başlatılıp sürdürülmesinde rol alır. T hücreleri, antijen ve en az bir kostimülasyon sinyali ile tamamiyle aktive olurlar. Bu kostimülasyon modülasyonunda ileri sürülen; RA'nın inflamatuvar kaskadın-

da T hücre aktivasyonunun etkili bir şekilde, muhtemelen yukarı doğru etkileşimin erken basamağında zayıflatılmasıdır.

ABATACEPT

Abatacept, solubl, füzyon proteini olup insan CTLA4'ün eksternal zincir (domain) bölümü ile insan IgG1'in ağır zincirinin sabit bölümünden meydana gelir (16,17). Abatacept CTLA4 gibi antijen-sunan hücrenin (APC) üzerinde yer alan CD80 ve CD86 moleküllerine bağlanır. Böylece T hücreleri üzerinde yer alan CD28'in kostimulasyonu önlenmiş olur. Abatacept böylelikle CD80/CD86-CD28 kostimulasyon yolağıyla aktive edilen T hücrelerinin aktivasyonunu zayıflatmış olur (18). Abatacept selektif olarak CD80/CD86-CD28 kostimulasyon yolağını module ederken T hücrelerinin diğer kostimulasyon yollarına etki etmez. Ek olarak; Abatacept solubl protein olup T hücrelerini direk olarak inhibe etmez (18). CTLA4 farklı bir şekilde; T hücre yüzeyinde eksprese olur.

Abatacept'in klinik etkinliği hastalığın radyografik progresine etki eder. İlacın güvenilirliği ve tolerabilitesi faz-III klinik çalışmalarıyla değerlendirilmektedir (19). AIM (Abatacept in inadequate responders to methotrexate) çalışmasında MTX tedavisine yeterli cevap vermeyen hastalarda Abatacept'in güvenilirliği ve etkinliği değerlendirilmiştir. ATTAIN (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate responders) çalışmasında TNF- α inhibitörlerine yeterli cevap vermeyen hastalarda Abatacept'in güvenilirliği ve etkinliği değerlendirilmiştir. ASSURE (Abatacept Study of Safety in Use With other RA therapies). Abatacept'in güvenilirliğini değerlendirmeyi hedefleyen, 12 ay üstünde bir periyodu alan geniş klinik çalışmadır.

SONUÇ

RA'nın patolojisinin anlaşılmasıyla son yıllarda önemli ve yeni tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bir çok hastada TNF- α , IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin hedeflenmesiyle, yani biyolojik DMARD'larla RA semptomlarında önemli düzelmeler izlenmiştir. Buna rağmen bu ajanlarla agresif tedavide konvansiyonel sentetik DMARD'larla kullanıldığında bile bir çok hastada yeterli iyileşme izlenmemiştir. Özellikle fiyat-yarar analizleri yapıldıktan sonra, geleneksel DMARD kombinasyonlarına yantısız, agresif RA hastalarında kontrendikasyon olmadığı takdirde, biyolojik DMARD düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Den Broeder AA, Joosten LA, Saxne T, et al. Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 311- 318.
2. Weisman MH, Moreland LW, Furst DE et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor- alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin Ther* 2003; 25: 1700-1721.
3. Keystone E, Haraoui B. Adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30(2): 349-364.
4. Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, Simcoe DK, Lesback ME. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 161-164.
5. Lee H, Kimko HC, Rogge M, Wang D, Nestorov I, Peck CC. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of etanercept using logistic regression analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 348-365.
6. Scott DL. Etanercept in arthritis. *Int J Clin Pract* 2005; 59(1): 114-118.
7. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-1593.
8. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443-1450.
9. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, Braakman T, Lipsky PE. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2000; 27: 841-850.

10. Maini SR. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004; 30(2): 329-347.
11. Saravanan V, Hamilton J. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis: old versus new therapies. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(7): 845-856.
12. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 614-624.
13. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1412-1419.
14. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 205-211.
15. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572-2581.
16. Lenschow DJ, Zeng Y, Thistlethwaite JR, et al. Long-term survival of xenogeneic pancreatic islet grafts induced by CTLA4lg. *Sc/ence.* 1992;257:789-792.
17. Linsley PS, Wallace PM, Johnson J, et al. Immunosuppression in vivo by a soluble form of the CTLA-4 T cell activation molecule. *Science* 1992; 257: 792-795.
18. Stuart RW, Racke MK. Targeting T cell costimulation in autoimmune disease. *Expert Opin Ther Targets* 2002; 6: 275-289.
19. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia J, Shergy W, Steinfeld S, Tindall E, Becker JC, Li T, Nuamah IF, Aranda R, Moreland LW. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: Twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8): 2263-2271.

YAZIŞMA ADRESİ

Figen Ardıç
Ahmet Hamdi s. 20/12
06170 Yenimahalle-Ankara
Tel: (0312) 343 8595
Fax: (0312) 363 3396
e-mail: figenardic@hotmail.com