



# VIII. Aydın Romatoloji Günleri

Ana Tema: Her yönüyle Behçet Hastalığı

27-29 Ekim 2023

Korumar Ephesus Resort Otel



## TNF İNHİBİTÖRLERİ

Dr. Melike ERSOY

27.10.2023

# Sunum Planı

---

- ▶ TNF- $\alpha$  etki mekanizması
- ▶ TNF- $\alpha$  inhibitörleri etki mekanizması
- ▶ TNF- $\alpha$  inhibitörleri ve Enfeksiyon
- ▶ TNF- $\alpha$  inhibitörleri ve Malignite
- ▶ TNF- $\alpha$  inhibitörleri ve Otoimmünite
- ▶ Özellikli durumlar



# TNF- $\alpha$ etki mekanizması

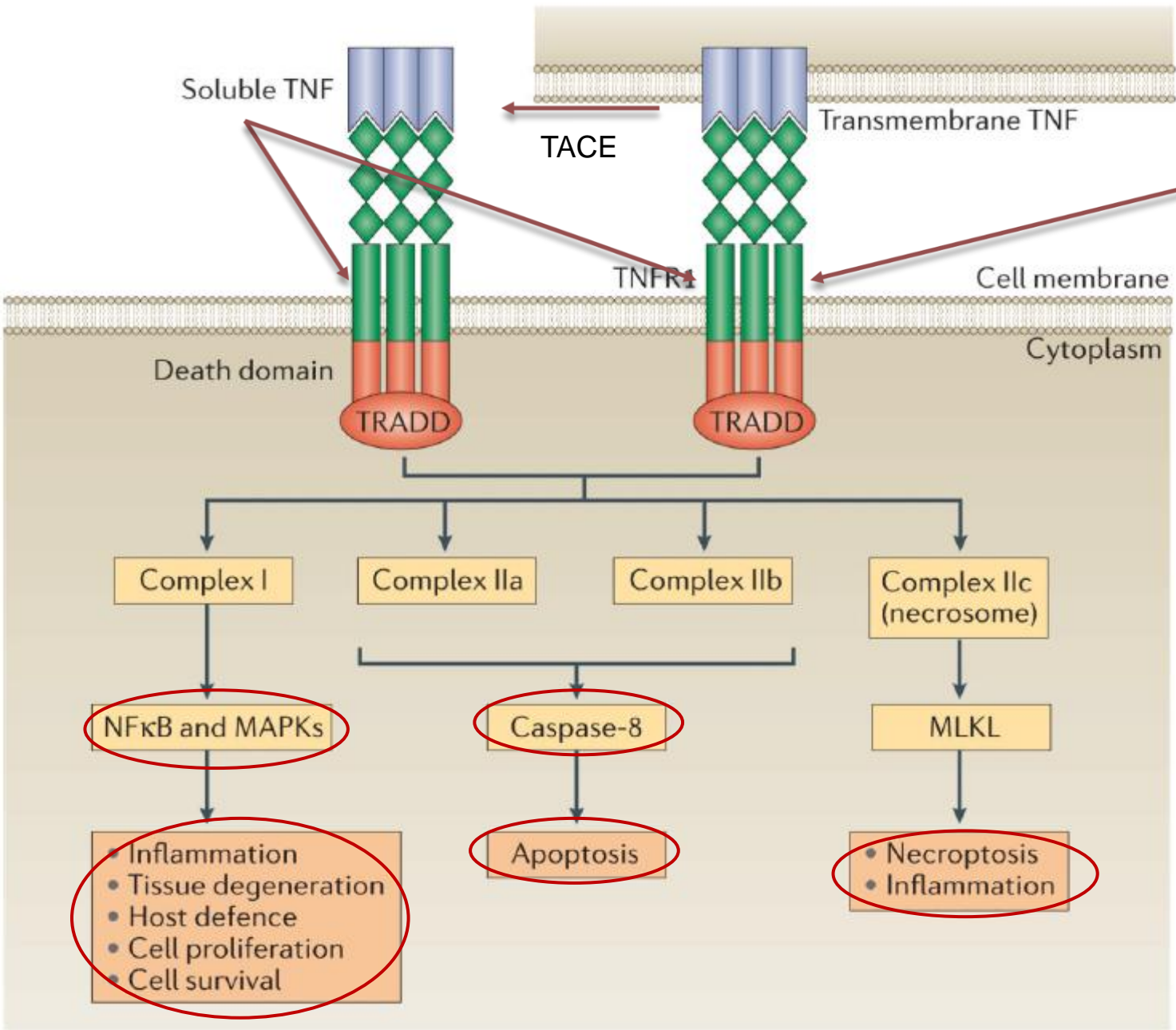
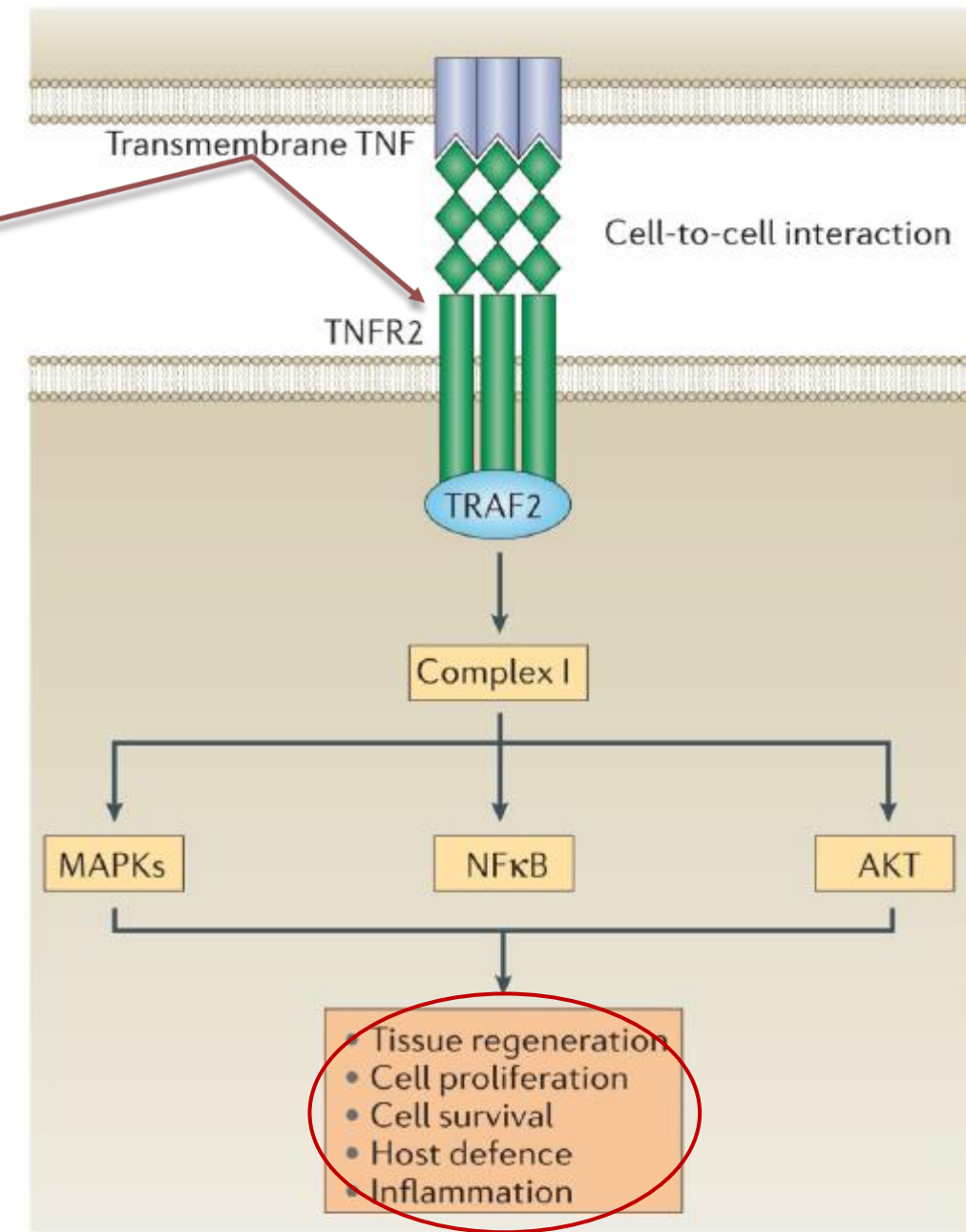
---

- ▶ TNF ve TNF reseptörleri (TNFR'ler) hücre aktivasyonu ve apoptozu düzenleyen bir ailenin üyeleridir
- ▶ TNF- $\alpha$  :
  - ▶ Başlıca monosit ve makrofajlar
  - ▶ B ve T hücreleri
  - ▶ Mast hücreleri
  - ▶ Fibroblastlarca sentezlenir
- ▶ TNF- $\alpha$ 'nın membrana bağlı (tmTNF) ve çözünür (sTNF) olmak üzere iki farklı tipi vardır
- ▶ TNF- $\alpha$  hücre içinde sentezlenir ve hücre membranına yerleşerek tmTNF'yi oluşturur
- ▶ TNF- $\alpha$  dönüştürücü enzimin etkisiyle (TACE) tmTNF biyolojik aktif sTNF'ye dönüşür
- ▶ TNFR iki tiptir:
  - ▶ TNF-R1(p55)
  - ▶ TNF-R2 (p75)



- 
- ▶ sTNF TNF-R1'e bağlanır
  - ▶ tmTNF ise hem TNF-R1, hem TNF-R2'ye
  - ▶ TNF- $\alpha$ , TNF-R1'e bağlandığında
    - ▶ NF- $\kappa$ B gibi transkripsiyon faktörleri
    - ▶ Protein kinazlar
    - ▶ Proteazlar (kaspaz) aktivasyonu ve sonrasında inflamatuvar yanıt
  - ▶ TNFR'lerin hücre dışı kısımlarının kopması ve sTNFR halinde dolaşıma katılması, dolaşımdaki TNF'lere bağlanarak TNF baskılanmasına neden olur
  - ▶ Fizyolojik olarak TNF normal immün yanıtın bir komponentidir
  - ▶ Ancak kontrolsüz salınımı çeşitli patolojilere neden olabilir
- 



**a****b**

# TNF- $\alpha$ Fonksiyonları

---

## Homeostatik Fonksiyonları

- ▶ Patojenlere karşı savunma
- ▶ Organogenez
- ▶ Doku rejenerasyonu
- ▶ İmmunregulasyon
- ▶ Tümörenezis inhibisyonu

## Patojenik Fonksiyonları

- ▶ İnflamasyon
  - ▶ Otoimmünite
  - ▶ Doku dejenerasyonu
  - ▶ Tümöröenez
  - ▶ Aterogenez
- 



# TNF- $\alpha$ İnhibitörleri

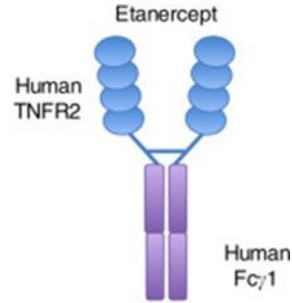
---

- ▶ TNF- $\alpha$  inhibisyonu:
  - ▶ 1. TNF- $\alpha$ 'ya karşı monoklonal antikor
  - ▶ 2. Reseptör füzyon proteinleri ile sTNFR benzeri etki

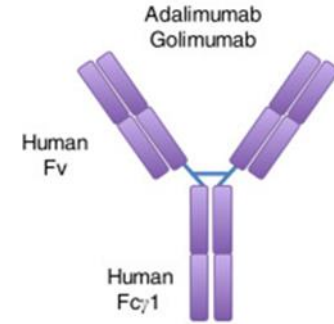


# Günümüzde 5 adet TNF inhibitörü bulunmaktadır

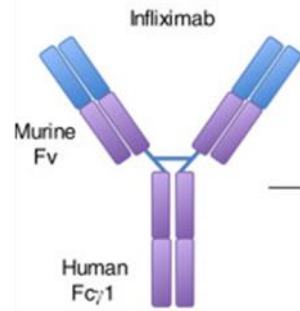
## ▶ Etanercept



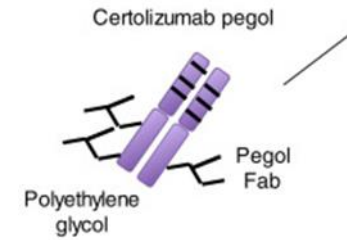
## ▶ Adalimumab Golimumab



## ▶ İnfliksımab

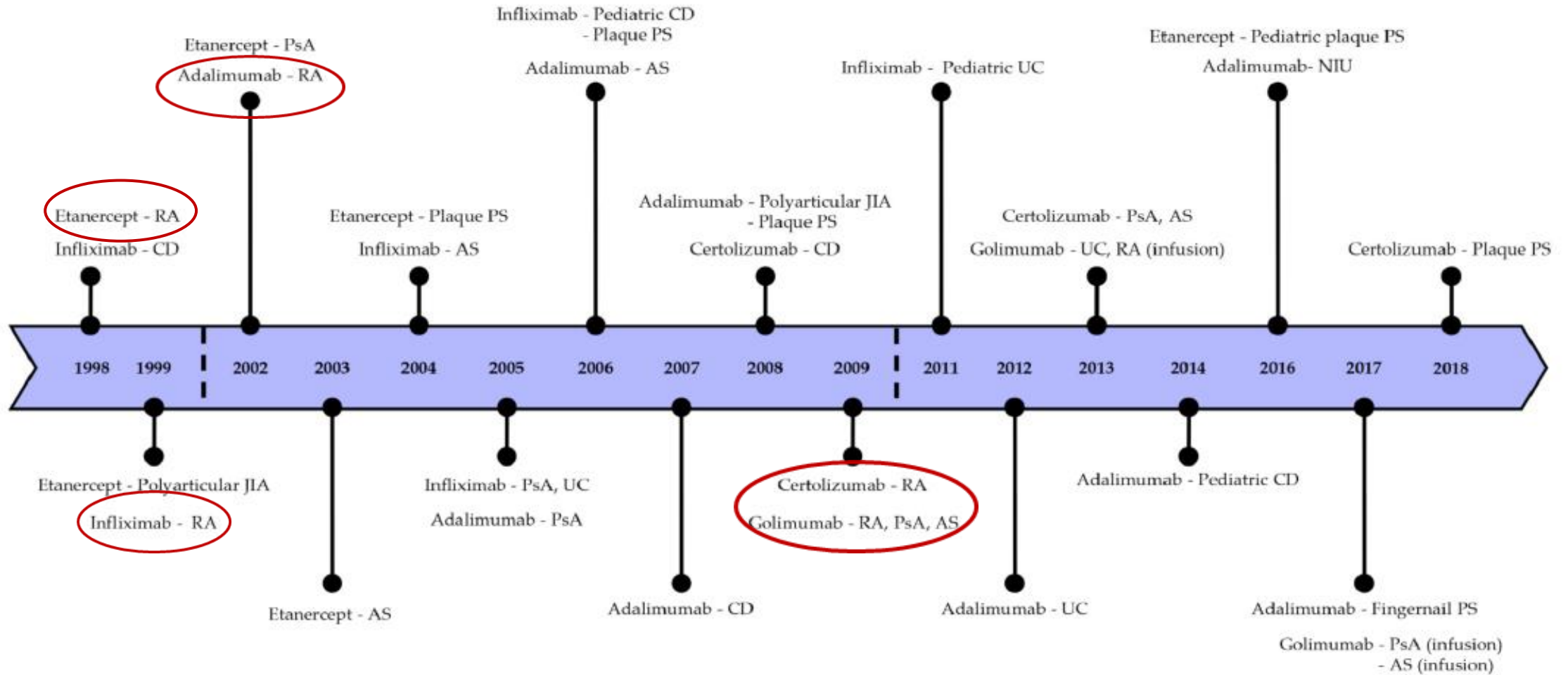


## ▶ Sertolizumab pegol





# TNF- $\alpha$ İnhibisyonu



Drug (year approved)	Structure	Dose and route	Indications
Etanercept (1998)	Soluble fusion protein of two 75 kD TNFRs each linked to human IgG1 Fc tail	sc. injection of 25 mg twice weekly or 50 mg once weekly	RA, PSO, PsA, AS, nr-axSpA
Infliximab (1999)	Chimeric mouse/human IgG1 anti-TNF mAb	iv. infusion of 3 mg/kg at weeks 0, 2, 4, then every 8 weeks; up to 7.5 mg/kg if necessary	RA; higher dose for PSO, PsA, AS, UC, CD
Adalimumab (2002)	Fully human IgG1 anti-TNF mAb	sc. injection of 40 mg every 2 weeks	RA, AS, nr-axSpA, PsA; different dosing for uveitis, PSO, HS, UC, CD
Certolizumab pegol (2009)	Humanized Fab fragment that lacks an Fc portion, bound to PEG	sc. injections of 400 mg loading at weeks 0, 2, 4 and followed by 200 mg alternate weeks	RA, PsA, AS, nr-axSpA
Golimumab (2009)	Fully human IgG1 anti-TNF mAb	sc. injection of 50 mg once a month (100 mg/month for body weight > 100 kg)	RA, PsA, AS, nr-axSpA; different dosing for UC

# Onay Almış Endikasyonları

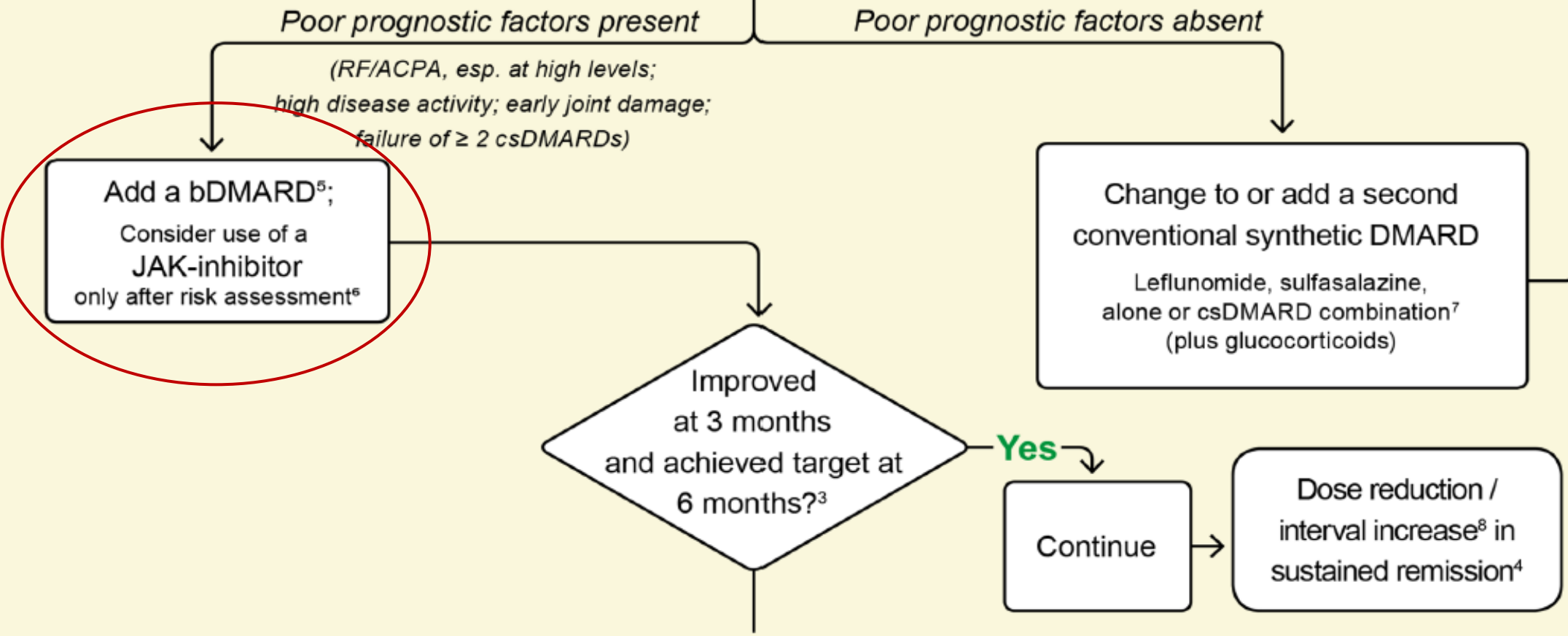
---

- ▶ Romatoid artrit (RA)
- ▶ Ankilozan spondilit (AS)
- ▶ Psöriatik artrit (PsA)
- ▶ Juvenil idiyopatik artrit (JIA)
- ▶ Psöriazis
- ▶ İnflamatuvar barsak hastalıkları
- ▶ Hidradenitis suppurativa



# EULAR recommendations for the management of

## Phase II



12  
16  
18



Phase II

Mainly peripheral symptoms

Purely axial disease

Consider local glucocorticoid injection  
Consider sulfasalazine

if contra-indicated or lack of efficacy

Start TNFi, IL-17i<sup>1</sup> or JAKi<sup>2</sup>  
Current practice TNFi or IL-17i<sup>1</sup>

History of recurrent uveitis or active IBD<sup>3</sup>: monoclonal Ab TNF<sup>4</sup> preferred; significant psoriasis: IL-17i<sup>1</sup> preferred

ΔASDAS ≥ 1.1 after at least 12 weeks?

Yes

Continue

Sustained remission: consider bDMARD tapering

NO

No



Consider which domains are involved, patient preference, previous/concomitant therapies; choice of therapy should address as many domains as possible

Peripheral arthritis

Axial disease

Enthesitis

Dactylitis

Psoriasis

Nail disease

IBD

Uveitis

NSAIDs, physiotherapy, injections (GCs)\*

Topicals, procedurals\*

csDMARD, bDMARDs (TNFi), IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, CTLA4-Ig, JAKi, or PDE4i

bDMARDs (TNFi, IL-17i) or JAKi

MTX, bDMARDs (TNFi), IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, CTLA4-Ig, JAKi, or PDE4i

MTX, bDMARDs (TNFi), IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, CTLA4-Ig, JAKi, or PDE4i

Phototx or csDMARDs, bDMARDs (TNFi), IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi or PDE4i

bDMARDs (TNFi), IL-12/23i, IL-17i, IL-23i) or PDE4i

TNFi (not ETN), IL-12/23i, IL-23i, JAKi, MTX

TNFi (not ETN), ciclosporin, MTX

Switch bDMARD (TNFi), IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, CTLA4-Ig, JAKi, or PDE4i

Switch bDMARD (TNFi, IL-17i) or JAKi

Switch bDMARD (TNFi), IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, CTLA4-Ig, JAKi, or PDE4i

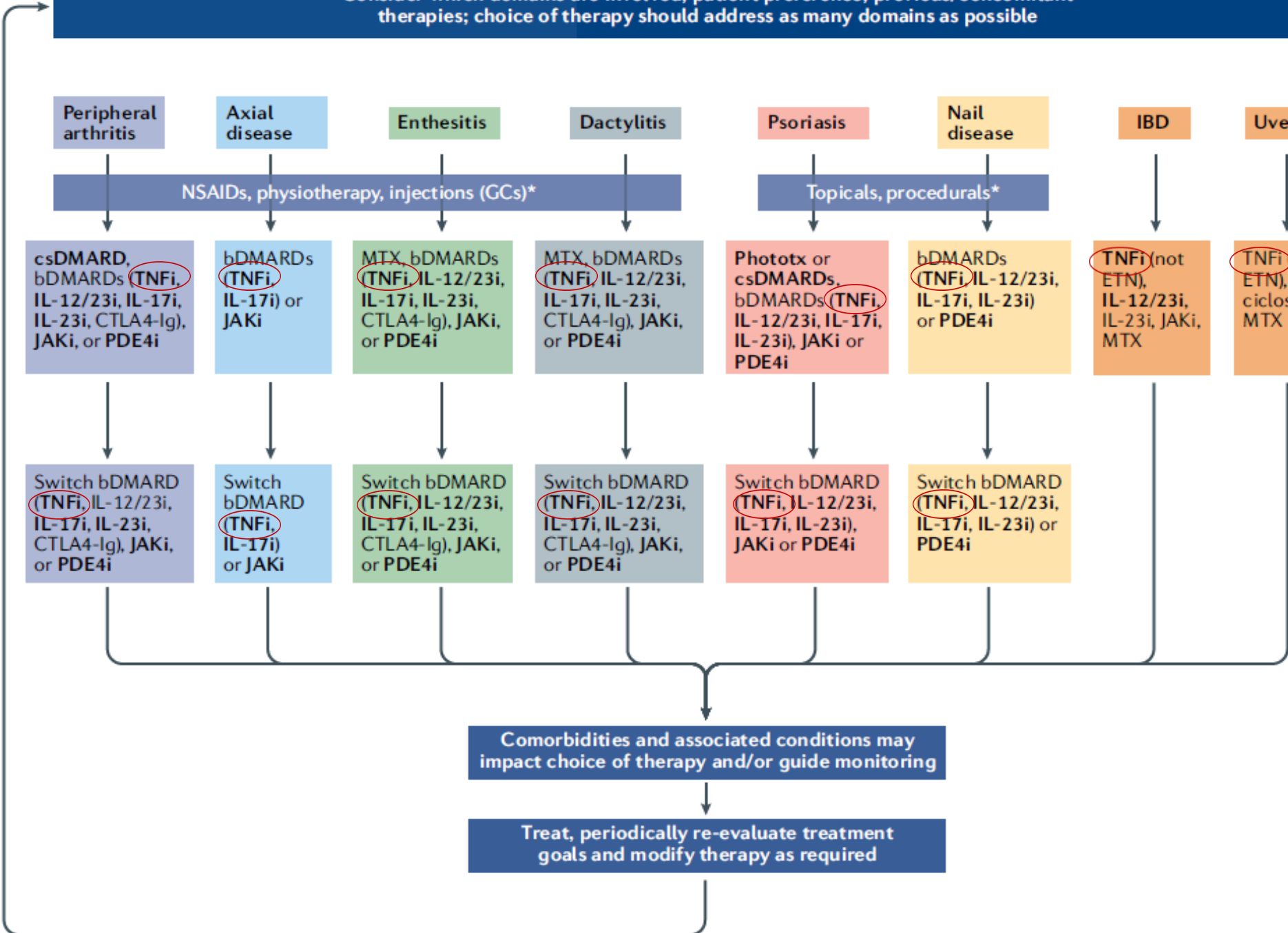
Switch bDMARD (TNFi), IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, CTLA4-Ig, JAKi, or PDE4i

Switch bDMARD (TNFi), IL-12/23i, IL-17i, IL-23i), JAKi or PDE4i

Switch bDMARD (TNFi), IL-12/23i, IL-17i, IL-23i) or PDE4i

Comorbidities and associated conditions may impact choice of therapy and/or guide monitoring

Treat, periodically re-evaluate treatment goals and modify therapy as required



- 
- ▶ Onay almış endikasyonların dışında :
    - ▶ Behçet Sendromu
    - ▶ TRAPS
    - ▶ Sistemik başlangıçlı JIA
    - ▶ Erişkin Still Hastalığı
    - ▶ Sarkoidoz
    - ▶ Takayasu Arteriti tedavilerinde de kullanılmakta

# Recommendation

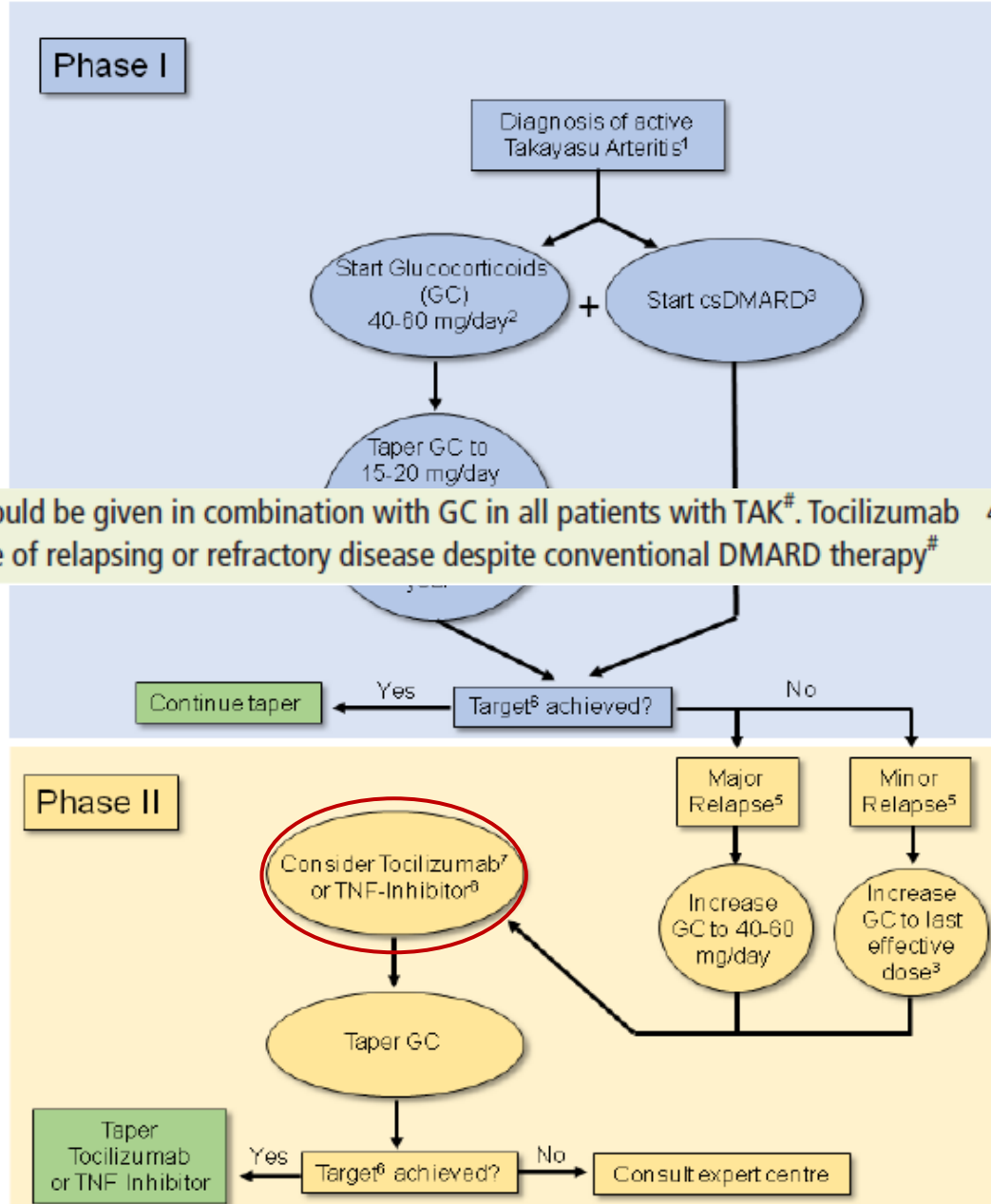
6. Arterial involvement	For the management of pulmonary artery aneurysms, high-dose glucocorticoids and cyclophosphamide are recommended. Monoclonal anti-TNF antibodies should be considered in refractory cases. For patients who have or who are at high risk of major bleeding, embolisation should be preferred to open surgery.	III	C	9.2±0.9
8. Refractory/ severe gastrointestinal involvement	Urgent surgical consultation is necessary in cases of perforation, major bleeding and obstruction. Glucocorticoids should be considered during acute exacerbations together with disease-modifying agents such as 5-ASA or azathioprine. For severe and/or refractory patients, monoclonal anti-TNF antibodies and/or thalidomide should be considered.	III	C	8.8±0.9
9. Nervous system involvement	Acute attacks of parenchymal involvement should be treated with high-dose glucocorticoids followed by slow tapering, together with immunosuppressives such as azathioprine. Cyclosporine should be avoided. Monoclonal anti-TNF antibodies should be considered in severe disease as first-line or in refractory patients.	III	C	9.1±1.2
exacerbation as an adjunct to systemic treatment.				
5. Refractory venous thrombosis	Monoclonal anti-TNF antibodies could be considered in refractory patients. Anticoagulants may be added, provided the risk of bleeding in general is low and coexistent pulmonary artery aneurysms are ruled out.	III	C	8.7±0.8





# 2018 Update management

# Recommendations for the



6 Non-biologic disease modifying agents should be given in combination with GC in all patients with TAK<sup>#</sup>. Tocilizumab or TNF-inhibitors can be considered in case of relapsing or refractory disease despite conventional DMARD therapy<sup>#</sup> 4 C 100 9.4±1.2



# Kontrendikasyonları

---

- ▶ Aktif ciddi enfeksiyonlar
- ▶ Tekrarlayıcı ve kronik enfeksiyonlar
- ▶ Tedavi edilmemiş aktif veya latent Tbc
- ▶ Konjestif kalp yetmezliği
- ▶ Sistemik Lupus Eritematozus
- ▶ Demiyelinizan hastalıklar, MS, optik nörit



# Etkinlik ve Güvenilirlik

---

- ▶ Yapılan metaanalizler sonucunda TNF inhibitörlerinin monoterapi kullanımlarının MTX kullanımı ile benzer etkinlikte olduğu
    - ▶ TNF inhibitörü monoterapi = MTX monoterapi
  - ▶ MTX ile kombine edildiklerinde monoterapiye üstün etkinlikte oldukları gösterilmiş
    - ▶ TNF inhibitörü+MTX > TNF inhibitörü monoterapi
- MTX monoterapi

# Systematic Review of the Safety of Existing Treatments for Rheumatoid Arthritis

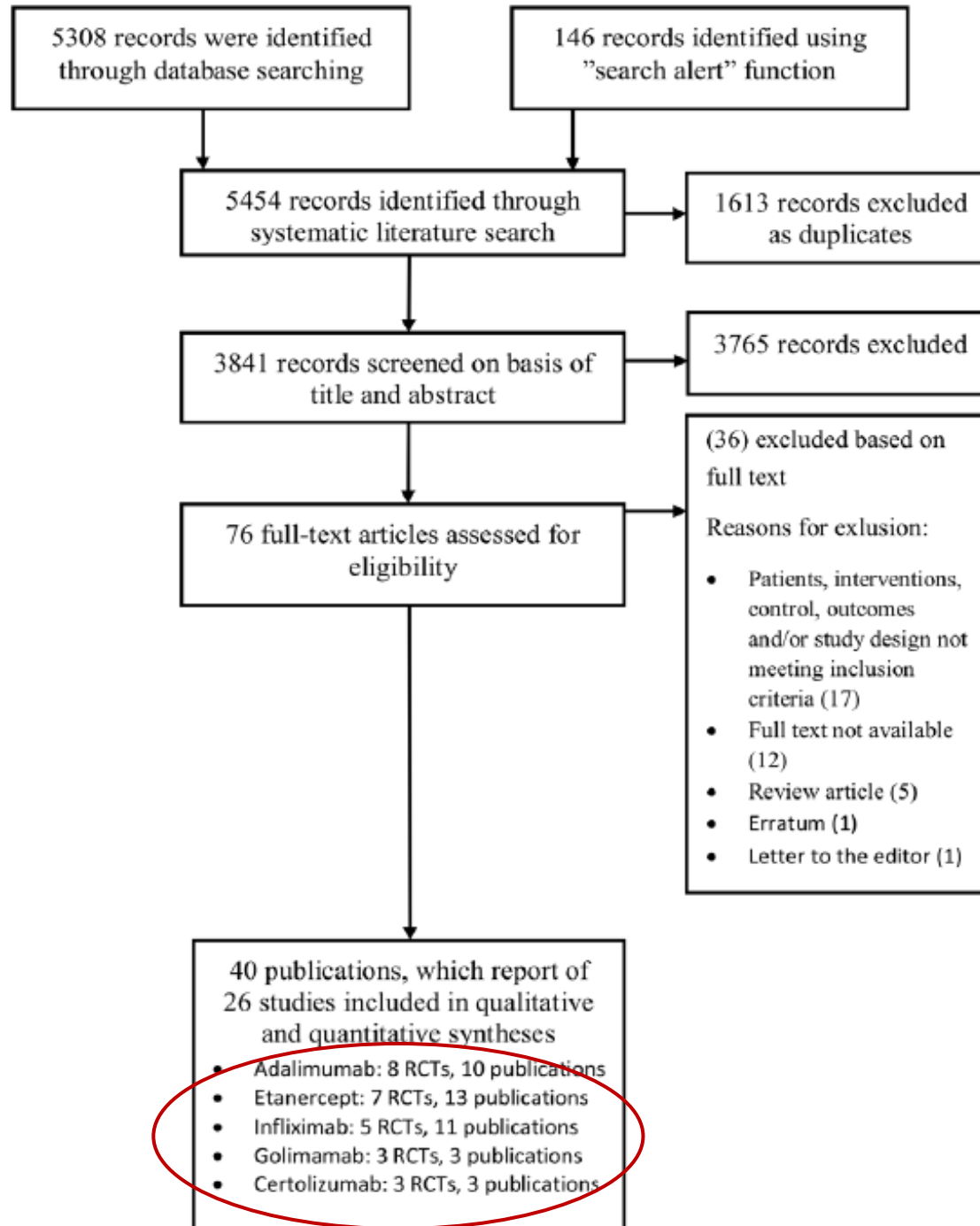
Kalle J. Aaltonen<sup>1</sup>, Liis Blom<sup>6</sup>

Identification

Screening

Eligibility

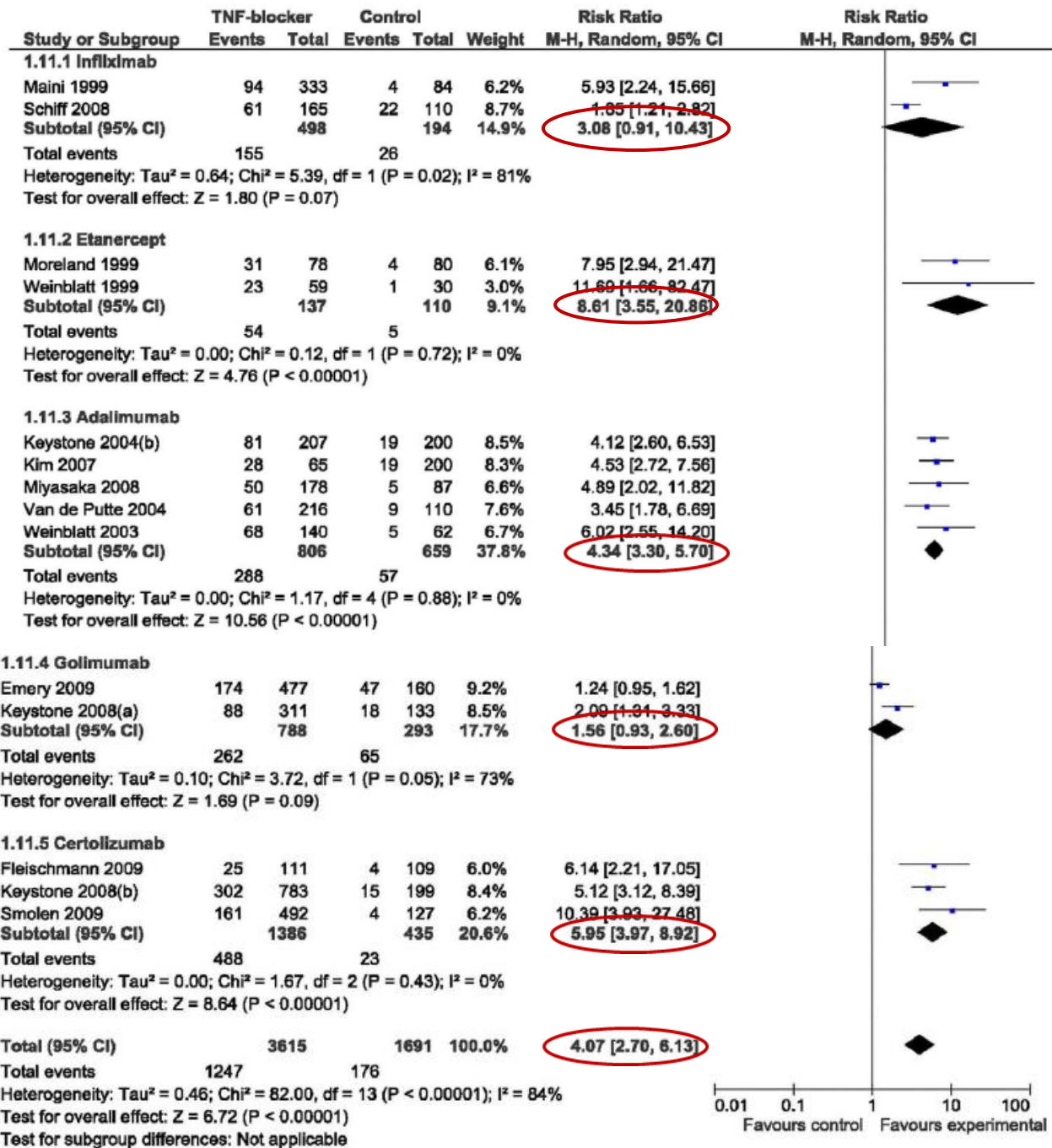
Included



## Effectiveness and Safety of Treatment of Rheumatoid Arthritis

Nordström<sup>5</sup>, Marja





Grup olarak ele alındığında TNF inhibitörleri kontrol grubu ile etkinlik olarak karşılaştırıldığında

Risk oranı: 4.07 (95% CI 2.70–6.13)

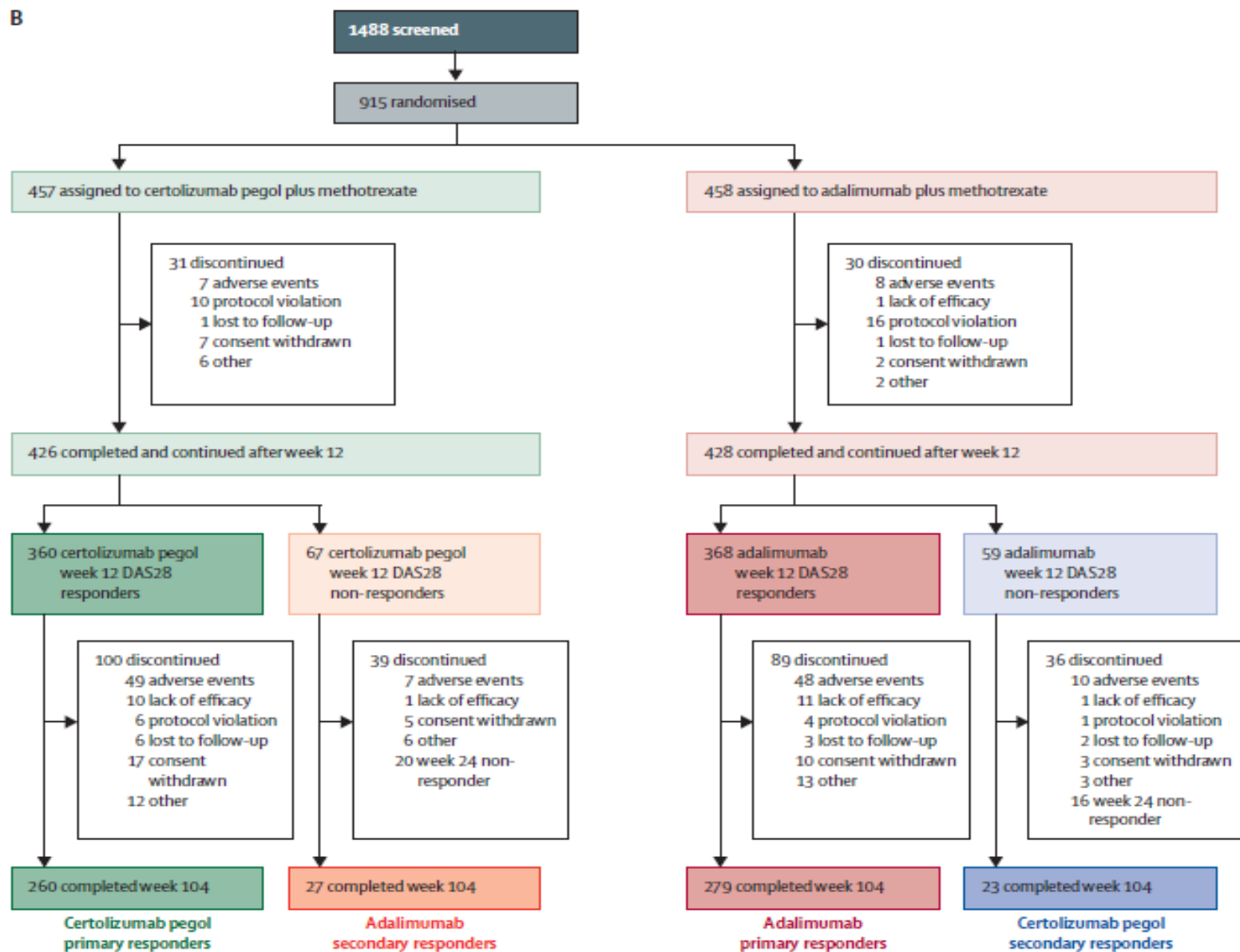
TNF inhibitörleri grup olarak ACR 20,50 ya da 70 yanıtını elde etmede kontrol grubuna göre daha etkin saptanmış

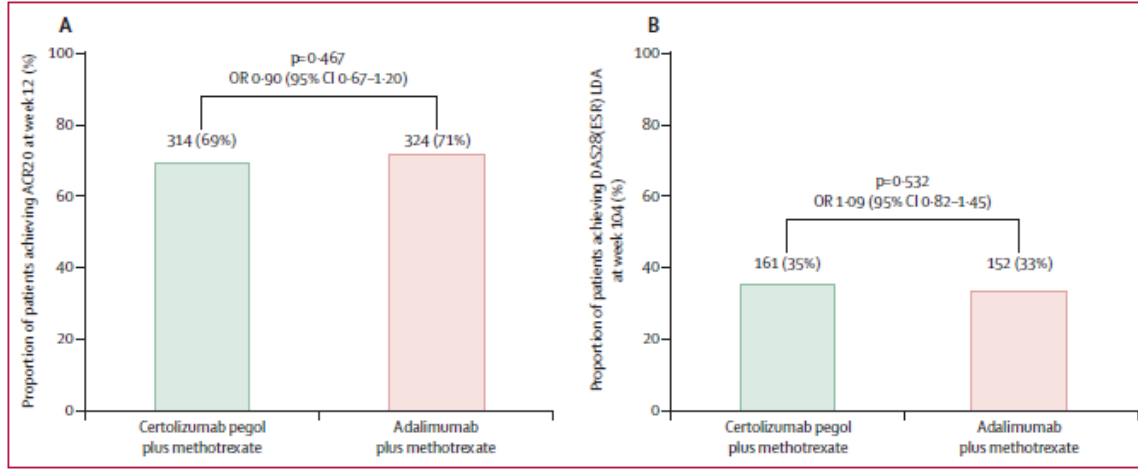
Figure 2. Forest plot of the ACR 50 response at 6 months.

# Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab<sup>B</sup> safety results



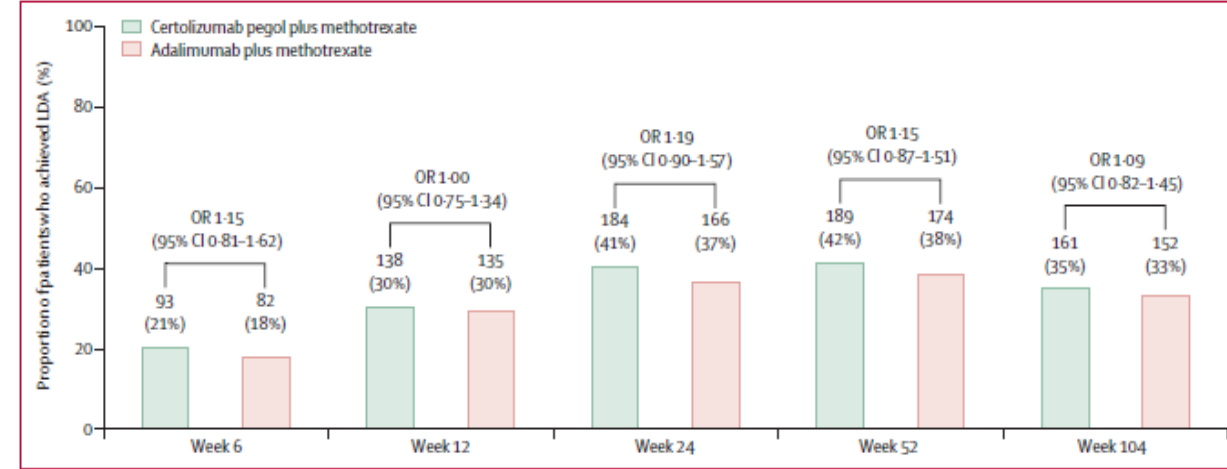
Josef S Smolen, Ger  
Christopher Cioffi, et al





**Figure 2: Primary endpoints**

(A) Percentage of patients achieving ACR20 at week 12 and (B) percentage of patients achieving DAS28-ESR LDA at week 104 (full analysis set, non-responder imputation). OR=odds ratio. LDA is defined as DAS28-ESR  $\leq 3.2$ . Patients not achieving DAS28-ESR reduction  $\geq 1.2$  or DAS28-ESR  $\leq 3.2$  at weeks 12 were classed as non-responders at week 104. DAS28-ESR=Disease Activity Score 28-erythrocyte sedimentation rate. LDA=rate low disease activity.



**Figure 3: DAS28-ESR LDA at weeks 6, 12, 24, 52, and 104 (full analysis set, non-responder imputation)**

Patients not achieving DAS28-ESR reduction  $\geq 1.2$  or DAS28-ESR  $\leq 3.2$  at weeks 12 were classed as non-responders at week 104. LDA is defined as DAS28-ESR  $\leq 3.2$ . OR=odds ratio. DAS28-ESR=Disease Activity Score 28-erythrocyte sedimentation rate. LDA=low disease activity.

\*12. Haftada ACR 20 yanıtlarında ve 104. haftada DAS28-ESR LDA oranlarında benzer yanıt

\*6.-12.-24.-52. ve 104. haftalarda DAS28-ESR LDA oranları benzer

# TNF- $\alpha$ İnhibitörleri Yan Etkileri

## Sık Görülenler

- ▶ Enjeksiyon yeri reaksiyonları
- ▶ İnfüzyon reaksiyonları
- ▶ Üst solunum yolu enfeksiyonları

## Daha az görülen yan etkiler

- ▶ Ciddi enfeksiyonlar
- ▶ Mikobakteriyel enfeksiyonlar
- ▶ Viral enfeksiyonlar (herpes zoster, hepatit B)
- ▶ Lenfoma ve maligniteler
- ▶ Otoimmünite, otoantikorlar, lupus benzeri hastalık
- ▶ Kalp yetmezliği
- ▶ Demiyelinizan hastalıklar
- ▶ Fungal enfeksiyonlar
- ▶ Fırsatçı enfeksiyonlar
- ▶ Sitopeniler
- ▶ Hepatotoksisite

## Çok nadir

- ▶ Kilo artışı
- ▶ Pulmoner fibroz
- ▶ Astım
- ▶ Erişkin respiratuvar distres sendromu
- ▶ Granülomatöz akciğer hastalığı
- ▶ Kolon perforasyonu
- ▶ Vezikokolik fistül
- ▶ Parestezi
- ▶ Nöropati
- ▶ Konvülsiyon
- ▶ Düşük ayak
- ▶ Astenozoospermi
- ▶ Glomerülonefrit
- ▶ Proliferatif lupus nefriti





# TNF- $\alpha$ İnhibitörleri ve Ciddi Enfeksiyon

- ▶ 2011 meta-analiz  
50.010 hasta } 163 Randomize kontrollü çalışma  
46 Uzun dönem açık etiketli çalışma
- ▶ Her TNF inhibitörü için hastane yatışı gerektiren ciddi enfeksiyon riskinin artmış olduğu
- ▶ 2015 meta-analiz  
106 Randomize kontrollü çalışma
- ▶ Standart doz biyolojik RA hastası vs cDMARD (OR 1.31, 95% CI 1.09-1.58)
- ▶ Yüksek doz biyolojik RA hastası vs cDMARD (OR 1.90, 95% CI 1.50-2.39) } artmış ciddi enfeksiyon riski
- ▶ MTX naiv hastalarda daha önce cDMARD ya da TNF inhibitörü kullanılan hastalara göre risk daha düşük
- ▶ Çoğu çalışmalarda TNF inhibitörü kullanımının ilk 6-12 ayında hastane yatışı gerektiren enfeksiyon riskinde artış gösterilmiş

\*Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD008794.

\*Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386:258.

\*Winthrop KL. Infections and biologic therapy in rheumatoid arthritis: our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(4):727. E

# TNF- $\alpha$ İnhibitörleri ve Tüberküloz

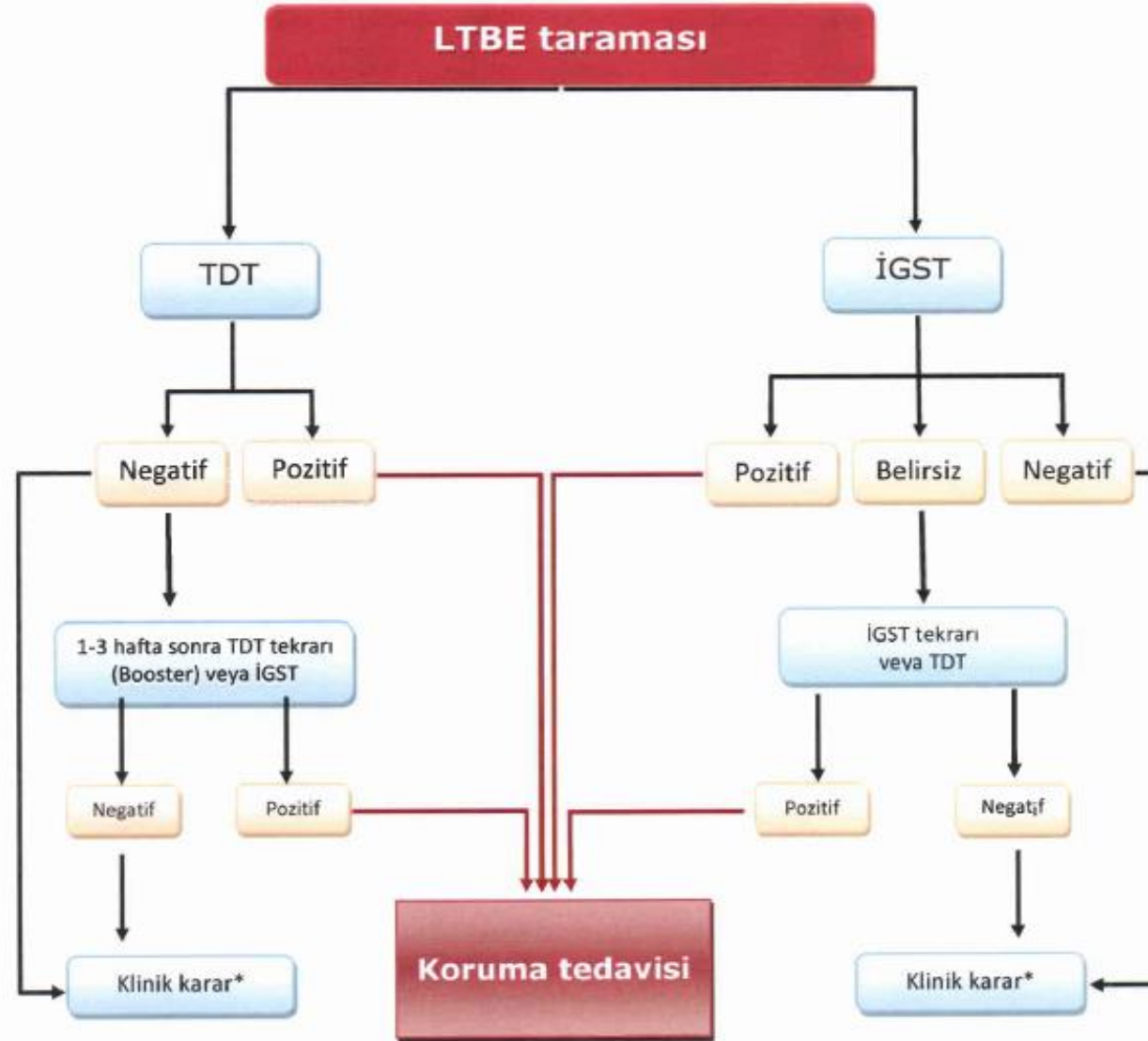
---

- ▶ TNF- $\alpha$  ; Tbc enfeksiyonunda;
  - ▶ granulom oluşumu,
  - ▶ granulom devamlılığını sağlama,
  - ▶ mikobakterilerin hücre içinde öldürülmesi,
  - ▶ basilin çoğalmasını engellemede önemli rol oynar
- ▶ TNF inhibisyonu ile ilişkili olarak bu fonksiyonlarda bozulma meydana gelir
- ▶ Tüm TNF inhibitörleri artmış Tbc riski ile ilişkili bulunmuştur
- ▶ Olguların yarısında AC dışı Tbc rastlanır
- ▶ Monoklonal antikordarda (INFL, ADA) risk, çözünür reseptör füzyon proteini olan etanercepte (ETA) göre artmıştır
- ▶ ETA tmTNF'ye monoklonal antikordara göre daha düşük oranda bağlanır ve latent Tbc reaktivasyon riskinin daha düşük olması bu durumla açıklanabilir
- ▶ Diğer monoklonal ajanlar (sertolizumab (CZP) ve golimumab (GOLİ)) riski diğer monoklonal antikordarla benzer bulunmuştur
- ▶ Bu ajanlar için daha fazla veriye ihtiyaç var



**Tablo 2.** TNFAİ tedavisi kullanacak olan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında TB açısından değerlendirilme önerileri (20)

1. TNFAİ tedavisi aktif TB varsa kontrendikedir ve tüberküloz tedavisi bitene kadar başlanmamalıdır.
2. TNFAİ tedavi adayı olan herkese TB taraması yapılmalıdır.
3. Tarama için önerilenler; anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi, tüberkülin deri testidir.
4. TDT negatif olan (< 5 mm), akciğer grafisinde fibrotik/kalsifik lezyonu bulunmayan ve son bir yıl içinde aktif tüberkülozlu bir hasta ile yakın teması olmayan kişilerde TB koruyucu tedavisi gerekmez.
5. Akciğer grafisinde fibrotik/kalsifik lezyonu olan olgularda aktif TB açısından daha ileri inceleme yapılmalıdır.
6. Aktif TB dışlanan ve TNFAİ tedavisi başlanan hastalar tedavi süresince aktif TB gelişme olasılığı nedeniyle tedavinin altıncı ve on ikinci aylarında, ardından senede bir tekrar değerlendirilmelidir.



\* LTBE test sonuçları negatif olan hastalarda, uzman hekim hastanın risk durumunu göz önüne alarak koruma tedavisi kararı verebilir.

- ▶ Ülkemizde; TNF- $\alpha$  inhibitörü kullanılacak olan hastalarda;
    - ▶ TDT pozitif olan ( $\geq 5$  mm),
- 
- ▶ Akciğer grafisinde fibrotik/kalsifik lezyonu olan
  - ▶ Son bir yıl içinde aktif TB'li bir hasta ile yakın teması bulunan kişilerde
  - ▶ Tbc profilaksisi önerilmektedir
  - ▶ Tekrarlayan TDT=0 mm olanlarda risk yarar oranını gözeterek tedavi başlanabilir
- 
- ▶ Ulusal rehberlere göre;
    - ▶ En az bir ay izoniazid (INH) kullanıldıktan sonra TNF- $\alpha$  inhibitörü başlanması
    - ▶ INH 300 mg/gün dozunda 9 ay süreyle kullanılması önerilmektedir
    - ▶ Dört ay süre ile rifampisin (RIF) kullanımını alternatif olarak kullanılabilir

# TNF- $\alpha$ İnhibitörleri ve Hepatit B/C

---

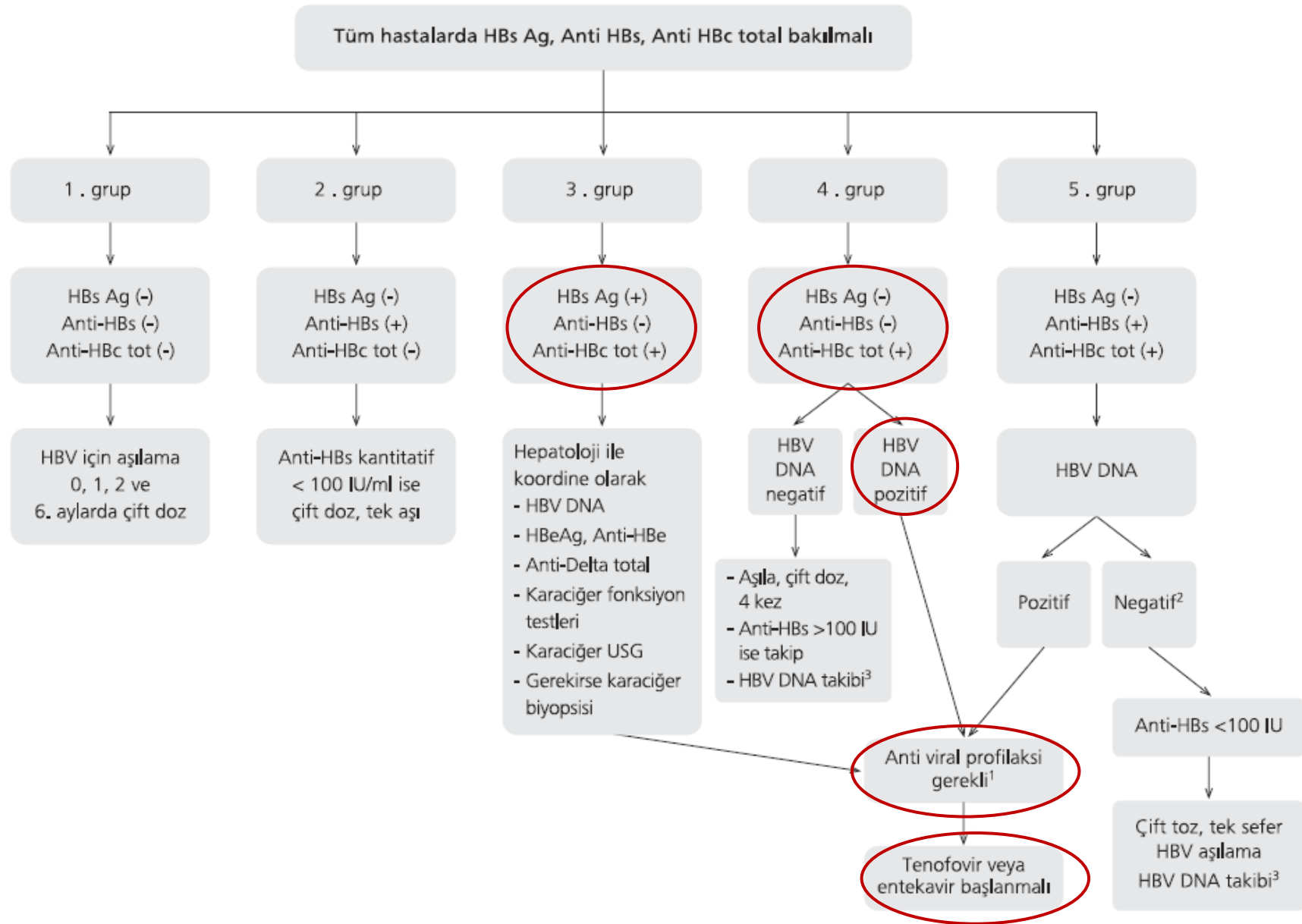
- ▶ TNF- $\alpha$  inhibitörü tedavisi ile HBV enfeksiyonu reaktivasyonu gelişebilmektedir
- ▶ HBV reaktivasyon riski yönünden hastalar HBV serolojisi ve kullanılacak immunosupresif rejime göre dört gruba ayrılırlar:
- ▶ Çok yüksek riskli (reaktivasyon riski  $>20\%$ ) hastalar:
  - ▶ HBsAg(+)/Anti-HBc(+) olup rituksimab (RTX), ofatumumab alanlar
- ▶ Yüksek riskli (reaktivasyon riski  $11-20\%$ ) hastalar:
  - ▶ HBsAg(-)/Anti-HBc(+) olup rituksimab, ofatumumab alanlar.
  - ▶ HBsAg(+)/Anti-HBc(+) olup antrasiklin deriveleri (doksorubisin, epirubisin) ve  $>10$  mg prednizolon  $\geq 4$  hafta kullananlar

- 
- ▶ Orta derecede (reaktivasyon riski %1–10) riskli hastalar:
    - ▶ HBsAg(+)/Anti-HBc(+) veya HBsAg(-)/Anti-HBc(+) olup anti-TNF ajanlar alanlar, T hücre ko-stimulasyon inhibitörü (abatasept), IL- 2/IL-23 inhibitörü (ustekinumab), integrin inhibitörleri (natalizumab, vedolizumab) ve tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib) alanlar
    - ▶ HBsAg(+)/Anti-HBc(+) olup <10 mg prednizolon ≥4 hafta kullananlar;
    - ▶ HBsAg(-)/Anti-HBc(+) olup da antrasiklin deriveleri (doksorubusin, epirubisin) ve >10 mg prednizolon ≥4 hafta kullananlar.
  
  - ▶ Düşük riskli (reaktivasyon riski <%1) hastalar:
    - ▶ HBsAg(+) veya HBsAg(-)/anti-HBc(+) olup da azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat, intraartiküler steroid, herhangi bir dozda kortikosteroidi ≤1 hafta kullananlar;
    - ▶ HBsAg (-)/anti-HBc tot (+) olup da <10 mg prednizolon ≥4 hafta kullananlar.

**Tablo 1.** Viral hepatit taramasına göre hasta grupları.

		HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc total
Grup 1.	HBV seronegatifler	-	-	-
Grup 2.	Aşı ile bağışıklananlar	-	+	-
Grup 3.	Geçirilmiş HBV infeksiyonlular	-	-	+
Grup 4.	Kronik HBV infeksiyonlular	+	-	+
Grup 5.	İyileşmiş HBV infeksiyonlu-Doğal bağışıklar	-	+	+





<sup>1</sup>Tedavi süresi kronik B hepatiti (karaciğer hastalığı) olanlarda HBs Ag negatifleşinceye kadardır, karaciğer hastalığı olmayanlarda anti viral tedaviye immünsupresif ve/veya biyolojik tedavi sonlandıktan sonra 6-12 ay devam edilmelidir (rituksimab, ofatumumab tedavilerinde mutlaka 12 ay sonrasına kadar).

<sup>2</sup>RTX verilecekse HBV DNA (-) olsa bile antiviral profilaksi verilmelidir.

<sup>3</sup>HBV DNA 1-6 ayda bir, ortalama 3 ayda bir tekrarlanır.

- 
- ▶ Anti HCV pozitif bulunan kişilerde HCV RNA bakılmalı
  - ▶ HCV RNA negatif ise üç ay sonra test tekrarlanmalı
  - ▶ Anti HCV ve HCV RNA pozitif ise HCV genotipi ile karaciğer hastalığı yönünden değerlendirilmeli
  - ▶ HCV RNA pozitif hastalarda, TNF inhibitörü içeren tedavilerin genellikle hastalığı kötüleştirmedeği, takip altında TNF inhibitörlerinin kullanılabileceği kılavuzlarda belirtilmiştir

# TNF- $\alpha$ İnhibitörleri ve Malignite

- ▶ TNF- $\alpha$  inhibitörü tedavisi alan hastalarda malignite riskini belirlemede bazı güçlükler mevcuttur:
  - ▶ Altta yatan romatizmal hastalığın malignite riskini artırması
  - ▶ Kullanılan diğer ilaçların malignite üzerine katkısı (MTX, AZA, CYP...)
  - ▶ Klinik çalışmalarda malignite hastalarının dışlanması
- ▶ 2006 yılında yapılan meta-analizde INFL ve ADA tedavisi alan hastalarda x3 artmış kanser riski saptandı (OR:3.3, %95CI:1.2-9.1)
- ▶ Yüksek doz tedavilerde artmış risk saptanmışken, düşük dozlarda belirgin yükseklik saptanmamış
- ▶ Bunlardan farklı olarak gözlemsel çalışmalarda ve gerçek hayat verilerinde TNF- $\alpha$  inhibitörü kullanılan hastalarda artmış kanser riski gösterilememiştir
- ▶ Bazı meta-analizlerde non-melanom cilt kanseri riskinde artış gösterilmiştir

## META-ANALYSIS

# Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis

- ▶ 32 RKÇ
- ▶ 15.539 hasta, ortalama izlem süresi 2-36 ay meta-analiz
- ▶ Anti TNF kullanımının kısa dönemde kanser riskini etkilemediği gösterilmiş
- ▶ Subgrup analizlerde kullanılan anti TNF tedavilerine göre kanser riski arasında istatistiksel bir ilişki bulunmamış



Table 2. Meta-analysis results.

	Studies	Fixed-effects model		Random-effects model		Tests of homogeneity			Tests of publication bias	
		OR	(95% CI)	OR	(95% CI)	Q value (d.f.)	p-Value	I <sup>2</sup> (%)	Begg's p-value	Egger's p-value
RCTs in rheumatoid arthritis	(n = 26)	1.30	(0.86, 1.98)	1.16	(0.73, 1.85)	16.75 (25)	0.89	0	0.13	0.05
RCTs in psoriatic arthritis	(n = 3)	1.57	(0.29, 8.49)	1.34	(0.17, 10.53)	1.34 (2)	0.51	0	0.30	0.04
RCTs in ankylosing spondylitis	(n = 3)	1.24	(0.23, 6.78)	1.05	(0.17, 6.54)	1.58 (2)	0.45	0	0.99	0.43
All RCTs	(n = 32)	1.31	(0.89, 1.95)	1.16	(0.75, 1.81)	19.71 (31)	0.94	0	0.12	0.04
RCTs of adalimumab	(n = 9)	0.90	(0.43, 1.89)	0.82	(0.33, 2.05)	8.16 (8)	0.42	2	0.35	0.19
RCTs of golimumab	(n = 7)	1.43	(0.58, 3.53)	1.19	(0.45, 3.17)	3.48 (6)	0.75	0	0.23	0.30
RCTs of infliximab	(n = 6)	2.11	(0.70, 6.35)	1.79	(0.53, 6.08)	2.09 (5)	0.84	0	0.26	0.46
RCTs of certolizumab	(n = 4)	1.17	(0.41, 3.33)	0.95	(0.32, 2.85)	2.29 (3)	0.51	0	0.73	0.59
RCTs of etanercept	(n = 6)	1.51	(0.68, 3.35)	1.43	(0.62, 3.31)	2.34 (5)	0.80	0	0.99	0.30
Analysis of high-dose arms <sup>a</sup>	(n = 32)	1.46	(0.98, 2.17)	1.34	(0.86, 2.10)	18.58 (31)	0.96	0	0.32	0.05
Open label extension studies	(n = 6)	1.33	(0.53, 3.29)	1.23	(0.46, 3.26)	2.73 (5)	0.74	0	0.06	0.01

RCTs: randomized controlled trials; OR: odds ratio; CI: confidence interval; d.f.: degrees of freedom.

<sup>a</sup>Analysis using (from the multi-arm trials) only the data referring to the intervention arm exposed to the highest dose.

- 
- ▶ TNF inhibitörü başlanması planlanan hastalarda malignite sorgusu ve risk faktörleri değerlendirilmesi
  - ▶ Yaşa ve risk faktörlerine uygun tarama testleri önerilmektedir



# TNF- $\alpha$ İnhibitörleri ve İmmünojenisite

- ▶ TNF inhibitörü kullanımında sekonder ilaç yanıtısızlığının Anti-ilâç antikörlerinin (ADA) gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir
- ▶ ADA gelişimi ve titresi genetik faktörler, TNF inhibitörünün karakteristiği, birlikte kullanılan ilâçlar, ADA ölçümünün yapıldığı yöntemle ilişkili olarak değişkenlik gösterir
- ▶ İlaç düzeyi üzerine etkisine göre 2 çeşit ADA bulunmaktadır:
  - ▶ Nötralizan olan: İlacın aktif bölgesine bağlanarak fonksiyonel etkisini nötralize eden
  - ▶ Nötralizan olmayan: İlacı bağlanıp, fonksiyonu üzerine etkisi olmayan
- ▶ Yapılan meta-analizlerde ADA pozitifliğinin hastalarda klinik yanıtı azalttığı gösterilmiştir

\*Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. a systematic review and meta-analysis. *BioDrugs*. (2015) 29:241–58.

\*Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. (2013) 173:1416–28.

\*Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. (2013) 72:1947–55.

# TNF- $\alpha$ İnhibitörleri ve Otoimmünite

---

- ▶ TNF inhibitörü kullanılan olguların %40'ında antinükleer antikor (ANA) pozitifliği gelişir ve süre uzadıkça bu sıklık artar
- ▶ Anti-TNF tedavisi uygulanan RA olgularında dsDNA antikor gelişme sıklığı %5–10 olarak saptanmıştır
- ▶ Ancak ilaca bağlı lupus gelişme sıklığı nadir olup %0.2–0.4'tür.
  - ▶ INFL %0.19-0.22
  - ▶ ETA %0.18
  - ▶ ADA %0.10
  - ▶ CZP ve GOLİ için benzer oranlar





- 
- ▶ Fransa ve İngiltere ulusal veritabanında TNF inhibitörüne bağlı lupus kliniği;
    - ▶ Eklem bulguları
    - ▶ Ateş
    - ▶ Sistemik bulgular
    - ▶ Döküntü
    - ▶ Oral ülser
    - ▶ Serebral bulgular
    - ▶ Renal tutulum olarak ortaya çıkabildiği gösterilmiş
  
  - ▶ Tablonun ilacın kesilmesiyle düzelmesi beklenir

# TNF- $\alpha$ İnhibitörleri ve Demiyelinizan Sendromlar

- ▶ TNF- $\alpha$  inhibitörü kullanımında ortaya çıkan demiyelinizan bulgular 3 grupta toplanır:
    - ▶ MS tanısını tam koydurmayan ancak demiyelinizasyon ile uyumlu nörolojik semptomlar
    - ▶ Yeni başlangıçlı MS
    - ▶ Daha önceden var olan MS bulgularının kötüleşmesi
  - ▶ Konfüzyon, ataksi, parastezi
  - ▶ Fasiyal paralizi
  - ▶ Optik nörit
  - ▶ Hemiparezi
  - ▶ Transvers miyelit
  - ▶ Gullain-Barré sendromu
- Demiyelinizasyon bulguları
- ▶ MR'da beyin veya spinal kortta demiyelinizasyon bulguları görülür
  - ▶ Bulgular ilaç kesilmesi ile kısmen ya da tamamen geriler
  - ▶ Öyküde bu ve benzeri sorunları olan hastalarda anti-TNF ajanların kullanılması genel olarak sakıncalıdır

\*Abboud H (2020) Iatrogenic demyelinating disorders: new insights, new culprits. Mult Scler 26(9):1129–1130

\*Kaltsonoudis E, Zikou AK, Voulgari PV et al (2014) Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. Arthritis Res Ther. 16(3):R125.

# TNF- $\alpha$ İnhibitörleri ve Konjestif Kalp Yetmezliği

---

- ▶ NYHA fonksiyonel sınıf I/II hafif kalp yetersizliği olan hastalarda TNF inhibitörleri kullanılabilir
- ▶ NYHA fonksiyonel sınıf III/IV semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda TNF inhibitörleri kullanılmamaktadır
- ▶ TNF inhibitörü altında yeni gelişen kalp yetersizliği olan hastalarda ilaca ara verilmelidir



# TNF- $\alpha$ İnhibitörleri ve Paradoksal Psöriazis

---

- ▶ TNF inhibitörleri psöriazis tedavisinde kullanılmalarına rağmen tedavi esnasında paradoksal olarak kendileri psöriazise neden olabilmektedirler
- ▶ TNF inhibitörü kullanılan hastaların %2-5 oranında ortaya çıkar
- ▶ Genellikle plak ya da palmopüstüler lezyonlar şeklindedir
- ▶ İlacın başlangıcının ilk 1 yılında ortaya çıkar
- ▶ Psöriase yönelik tedavilerle genellikle geriler
- ▶ Hastalarda TNF inhibitörlerinin devam edilip edilmemesi tartışmalıdır

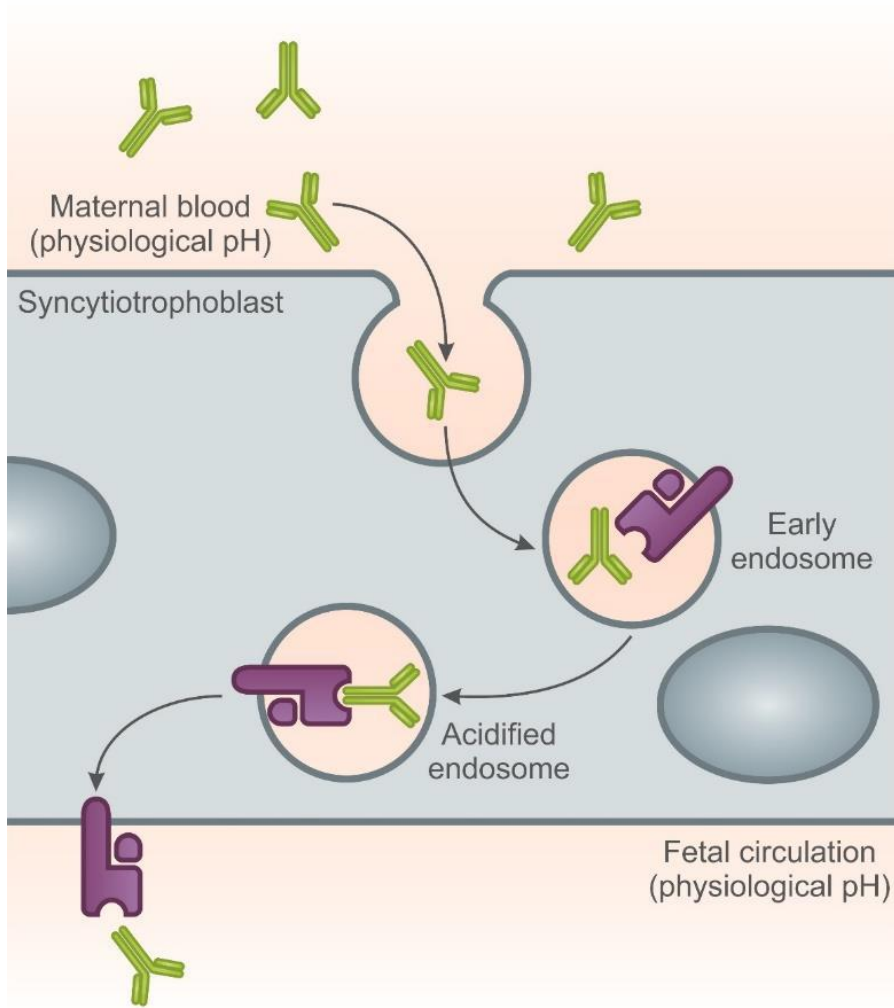
# TNF- $\alpha$ İnhibitörleri ve Gebelik ve Laktasyon

TNF inhibitörlerinin gebelikte kullanımı B kategorisinde

Table 1. US Food and Drug Administration categories for drug safety during pregnancy.

FDA Category	Description
A	Adequate and well-controlled studies have failed to demonstrate a risk to the fetus during the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in the later trimesters)
B	Animal reproduction studies have not demonstrated a fetal risk, but there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Or Animal reproduction studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus during the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of a risk in the later trimester)
C	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks. Or There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans.
D	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but the potential benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks
X	Studies in animal or humans have demonstrated fetal abnormalities or there is positive evidence of fetal risk based on adverse reaction reports from investigational or marketing experience or both and the risk of the use of the drug in pregnant women





- ▶ Anneden bebeęe IgG geęiři ile pasif immunitte gelişir
- ▶ IgG geęiři neonatal Fc reseptörlerince (FcRn) geręekleřir
- ▶ Maternal kandan fetal dolaşıma IgG'ler FcRn aracılığı ile taşınır

- ▶ CZP Fc parçası taşınamaması nedeniyle plasental geçişi en az olan TNF inhibitörüdür
- ▶ Bu nedenle gebelikte gereklilik halinde CZP devam edilebileceğini desteklemektedir
- ▶ CZP plasental geçişi olmadığından yenidoğanda da dolaşımda tespit edilmemektedir
- ▶ TNF inhibitörlerinin kullanımı yenidoğanda immunsupresyona neden olabilir
- ▶ TNF inhibitörleri yenidoğan dolaşımında 12 aya kadar saptanabilmektedir (INFL, ADA)
- ▶ Özellikle son trimesterde TNF inhibitörü kullanılan hastalarda yenidoğanda canlı aşılarından kaçınılması önerilmektedir
- ▶ Laktasyonda anne sütüne geçiş minimal olup, emzirmekte sakınca yoktur



## The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation

- 6 Among bDMARDs<sup>¶</sup> continuation of tumour necrosis factor (TNF) inhibitors during the first part of pregnancy should be considered. Etanercept and certolizumab may be considered for use throughout pregnancy due to low rate of transplacental passage. B
- 3 Low transfer to breast milk has been shown for infliximab, adalimumab, etanercept and certolizumab. Continuation of TNF inhibitors should be considered compatible with breast feeding. D



# Yeni Ajanlar

---

Table 2. New anti-TNF- $\alpha$  agents currently under development.

Drugs	Research institute	Form	Indications	Progress
Ozoralizumab (TS-152)	Taisho	Monoclonal antibody	RA	Phase 3 (NCT04077567) Est. End Date: Dec. 2022
ZINC09609430	University of Missouri	Small-molecule drug compound	Unknown	In silico study
CP-690334-01	Kyung Hee University College of Medicine	Small-molecule drug compound	CD	In silico study



Modern Rheumatology  
DOI: <https://doi.org/10.1093/mr/roac126>  
Advance access publication date: 6 October 2022  
Original Article

## Efficacy and safety of anti-TNF multivalent NANOBODY® compound ‘ozoralizumab’ without methotrexate co-administration in patients with active rheumatoid arthritis: A 52-week result of phase III, randomised, open-label trial (NATSUZORA trial)

Yoshiya Tanaka<sup>a</sup>, Masafumi Kawanishi<sup>b</sup>, Megumi Nakanishi<sup>b</sup>, Hironori Yamasaki<sup>b</sup> and Tsutomu Takeuchi<sup>c,d,\*</sup>

<sup>a</sup>The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyusyu, Japan

<sup>b</sup>Development Headquarters, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan

<sup>c</sup>Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>d</sup>Saitama Medical University, Saitama, Japan

\*Correspondence: Tsutomu Takeuchi; [tsutake@z5.keio.jp](mailto:tsutake@z5.keio.jp); Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

Arthritis & Rheumatism  
Vol. 74, No. 11, November 2022  
DOI 10.1002/art.4227  
© 2022 The Authors.  
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Phase III  
Multivalent  
Patient

Efficacy and safety of anti-TNF multivalent NANOBODY® compound ‘ozoralizumab’ without methotrexate co-administration in patients with active rheumatoid arthritis: A 52-week result of phase III, randomised, open-label trial (NATSUZORA trial)

Yoshiya Tanaka<sup>a</sup>, Masafumi Kawanishi<sup>b</sup>, Megumi Nakanishi<sup>b</sup>, Hironori Yamasaki<sup>b</sup> and Tsutomu Takeuchi<sup>c,d,\*</sup>

<sup>a</sup>The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyusyu, Japan

<sup>b</sup>Development Headquarters, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan

<sup>c</sup>Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>d</sup>Saitama Medical University, Saitama, Japan

\*Correspondence: Tsutomu Takeuchi; [tsutake@z5.keio.jp](mailto:tsutake@z5.keio.jp); Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

Tsutomu Takeuchi,<sup>1</sup> Masafumi Kawanishi,<sup>2</sup> Megumi Nakanishi,<sup>2</sup> Hironori Yamasaki,<sup>2</sup> and Yoshiya Tanaka<sup>3</sup>



## Sonuç

---

- ▶ TNF inhibitörleri pek çok romatizmal hastalıkta kullanılabilirlerdir
- ▶ Ülkemizde başlangıç öncesi Tbc ve hepatit riski mutlaka değerlendirilmelidir
- ▶ Malignite açısından yaş uygun tarama yeterlidir
- ▶ Hastalar özellikli durumlarına göre uygun ajan seçilmelidir



100

29 Ekim 1923'te  
Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ün diktiği Cumhuriyet ağacı  
*100 yıldır dimdik ayakta!*

NİCE  
**100**  
YILLARA  
29 EKİM 1923

TEŞEKKÜR EDERİM...