Romatizmal Hastalıklarda Akılcı İlaç Kullanımı
TNF inhibitörleri

Dr. Özgül Soysal Gündüz

MANİSA
CELAL BAYAR
ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi

Sunum planı

1. Akılcı ilaç kullanımı genel bilgiler
2. TNF inhibitörlerinin genel özellikleri
3. TNF inhibitörlerinin endikasyonları
4. TNF inhibitörleri ile ilişkili advers olaylar

AKILCI İLAÇ KULLANIMI

- Akılcı İlaç Kullanımı tanımı ilk defa 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmıştır.

- Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre; **uygun ilacı**, **uygun süre** ve **dozda**, **en düşük fiyata** ve **kolayca** sağlayabilmeleri olarak tanımlanmaktadır.

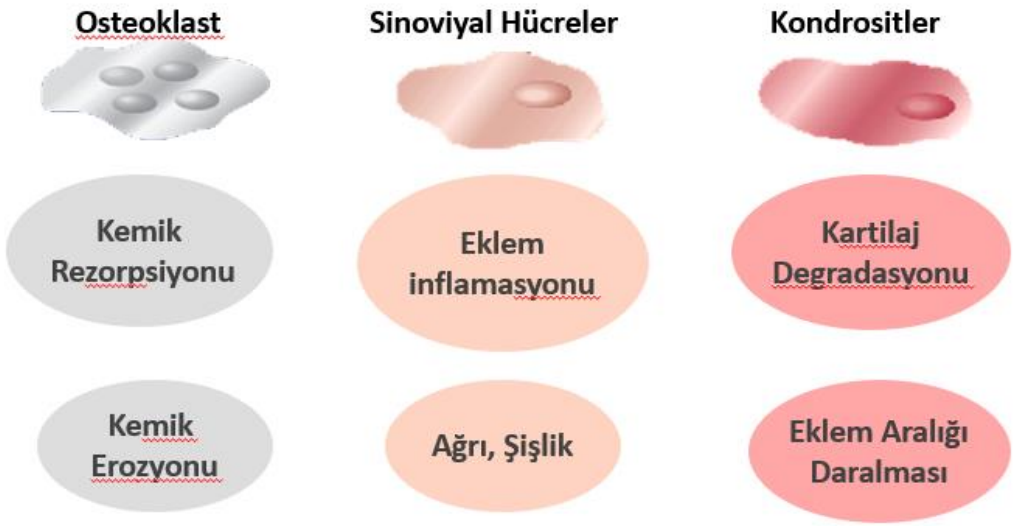
Conference of Experts on the Rational Use of Drugs, World Health Organization, Nairobi, Kenya, WHO/CONRAD/WP/RI, (25-29.12.1985).

AKILCI OLMAYAN İLAÇ KULLANIMI

- Hastaların tedaviye uyumunun azalmasına,
- İlaç etkileşimlerine,
- Bazı ilaçlara karşı direnç gelişmesine,
- Hastalıkların tekrarlamasına ya da uzamasına,
- Advers olay görülme sıklığının artmasına,
- Tedavi maliyetlerinin artmasına neden olur.

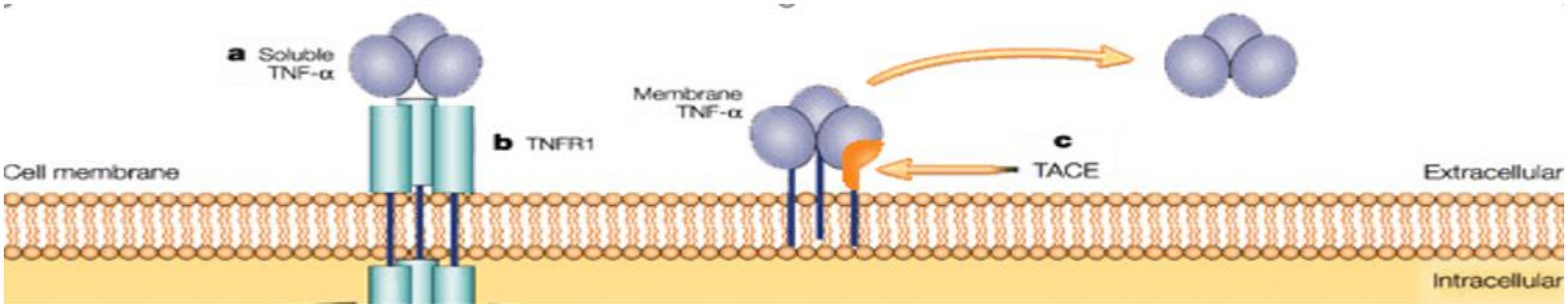
Tümör nekrozis faktör-α (TNF-α)

- Akut inflamatuvar yanıtın ana mediyatörüdür.
- TNF-α üreten hücreler başlıca **monosit ve makrofajlar** olmakla birlikte, B ve T hücreleri, mast hücreleri ve fibroblastlar da TNF-α sentezleyebilir.
- TNF-α RA, AS, PsA, Crohn hastalığı, üveit ve daha birçok sistemik otoimmün hastalığın patogenezinde kilit rol oynar.



TNF-α ve TNF reseptörleri

- TNF-α'nın membrana bağlı **(tmTNF)** ve çözünür **(sTNF)** olmak üzere iki farklı tipi vardır.
- TNF-α hücre içinde sentezlenir ve hücre membranındaki yerini alarak TmTNF'yi oluşturur.
- **TACE olarak bilinen TNF-α dönüştürücü enzimin** etkisiyle, tmTNF'den sTNF-α oluşur.
- Hem membranöz hem de çözünebilir TNF biyolojik olarak aktiftir.
- Proinflamatuar olaylardaki etkilerini hücrelerin yüzeyindeki **TNF reseptör 1** 'e bağlanması sonrası ortaya çıkarmaktadır
- **TNFR'lerin koparak dolaşıma karışmaları sonucu oluşan çözünür TNFR'ler (sTNFR'ler), dolaşımdaki TNF-α'ya bağlanarak etkisini göstermesine engel olur. Diğer bir anlatımla sTNFR'ler doğal TNF-α inhibitörleri olarak görev görür.**



TNF-α’nın biyolojik etkileri

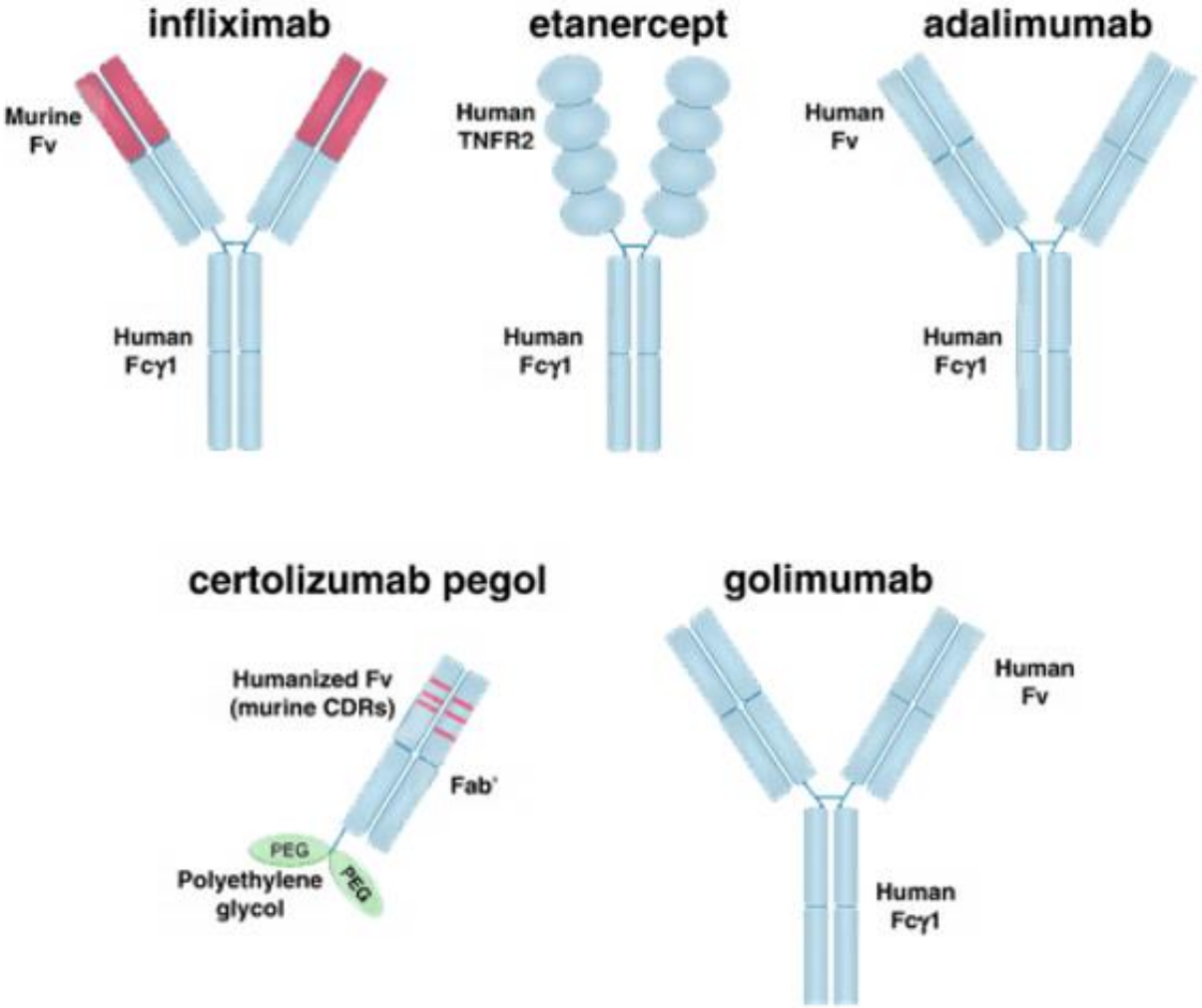
- Adezyon moleküllerinin sunumu (E-selektin ve ICAM-1 gibi)
- Diğer proinflamatuvar sitokinlerin sentezi (IL-1, IL-6, GM-CSF)
- Kemokinlerin sentezi (RANTES, IL-8, MIP-1 gibi)
- T hücresi, B hücresi ve makrofajların uyarılması
- Regülatuvar T hücrelerinin inhibisyonu
- Matriks metaloproteinaz enzim indüksiyonu
- RANK ligand (RANK-L) sunumun artması
- Apoptoz indüksiyonu
- Anti-viral ve anti-tümör etkiler

TNF nasıl inhibe edilebilir?

- TNF-α'ya karşı monoklonal antikor oluşturulur
- Ortama reseptör füzyon proteini verilerek, sTNFR'lerin etkisine benzer şekilde TNF inhibisyonu yapılabilir

TNF inhibisyonu yapan tüm ajanlar farmakolojik olarak birbiriyle aynı mıdır?

- IFX, ADA ve GOL isimli anti-TNF'ler monoklonal yapıdaki IgG1 antikorlarıdır;
- CZP ise Fc kısmı içermeyip, sadece IgG1'in Fab kısmının pegile edilmesiyle oluşmuştur.
- ETA ise IgG1 kısmı içeren reseptör füzyon proteinidir.



TNF inhibisyonu yapan tüm ajanlar farmakolojik olarak birbiriyle aynı mıdır?

• Tüm anti-TNF ajanlar sTNF-α'ya bağlanır; ancak tmTNF-α'ya bağlanmada farklılıklar vardır:

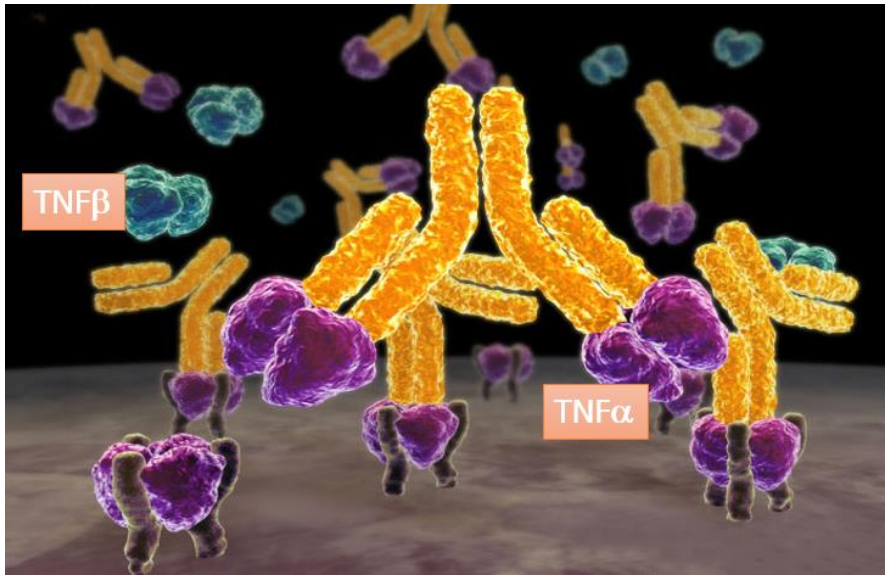
- Etanersept başlıca sTNF'ye bağlanır; tmTNF bağlanması zayıftır.

- Monoklonal anti-TNF'ler ise hem sTNF, hem de tmTNF'ye bağlanırlar.

• Monoklonal yapıdaki ajanlar TNF-α'yı bloke ederken, ETA ek olarak TNF-β'yı da inhibe eder.

Etanersept (ETA)

- 1999’da RA tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk anti-TNF ajan
- İki tane p75 (TNFR2) reseptörünün IgG’nin Fc kısmıyla birleştirildiği, dimerik füzyon proteinidir.
- Aynı anda iki tane birden TNF molekülüne bağlanabilir ve bunların gerçek reseptörlerine bağlanmasını önleyerek etkilerini inhibe etmiş olur.
- Etanersept hem solübl ve daha az oranda membranöz TNF alfa’ya hem de TNFβ’ya bağlanarak etkisini nötralize eder
- Kompleman varlığı veya yokluğunda hücre lizisine yol açmaz.
- ETA yarı ömrü 102 (±30) saat
- Haftada bir 50 mg sk



Etanersept (ETA)

- İBH tedavisinde tercih edilmez.
- 9 çalışmayı inceleyen bir araştırmada SPA tanısı ile anti-TNFα kullanan 1130 hastada;
  - ETA kullananlarda 14 İBH: 9 alevlenme (4 CH, 5 ÜK) ve 5 yeni vaka (4 CH ve 1 ÜK), insidans: 2.2/100 hasta yılı (95% CI: 1.2-3.8)
  - İNF kullananlarda 1 alevlenme (CH)
  - ADA kullananlardan 4 İBH (3 alevlenme, 1 yeni vaka)
  - Plasebo grubunda 1 ÜK, 1 CH
- İBH öyküsü olanlarda monoklonal antikorlar verilmeli.

Braun J, et al. Arthritis Rheum 2007;57:639-47

Etanersept (ETA)

- Non-infeksiyöz kronik üveit tedavisinde etkili değil
- İntraoküler penetrasyonu zayıf
- Monoklonal antikorlardan İNF ve ADA ile karşılaştırıldığında etkisiz bulunmuş.
- Hatta ETA ile paradoksal üveit olabilmekte?
  - Bir US kohort çalışmasında anti-TNF tedavi başlanan SPA hastalarından ETA kullananlarda %4.5 görülmüş. (HR= 1.91; 95% CI: 1.1-3.31)

Wendling D, et al. Curr Med Res Opin. 2014;30:251521

Arthritis Research & Therapy

Arthritis Res Ther. 2020; 22: 94.
Published online 2020 Apr 26. doi: 10.1186/s13075-020-02187-y

PMCID: PMC7184699
PMID: 32336278

Occurrence of anterior uveitis in patients with spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: comparing the soluble receptor to monoclonal antibodies in a large observational cohort

Gisèle Khoury,✉ Jacques Morel, Bernard Combe, and Cédric Lukas

- Bu gözlemsel çalışmada 429 SPA hastası (203 mAb, 226 ETA kullanmakta)
- Tedavinin ilk yılında üveit riski açısından ETA ile mAb lar arasında fark bulunmamış (RR = 0.54 [0.24; 1.24],p = 0.15)

Etanersept (ETA)

- Tüberküloz reaktivasyonu daha nadir (IFN gama inhibisyonu yapmaz)
- Daha az immünojenik, kompleman aktivasyonu yapmaz
- ETA ile ilgili yeni bir çalışmada MTX ile kombinasyon yapılmasının tedaviye yanıtı değiştirmediğini göstermiştir

Arthritis Rheumatol. 2019 Jul; 71(7): 1112–1124.
Published online 2019 May 28. doi: 10.1002/art.40851

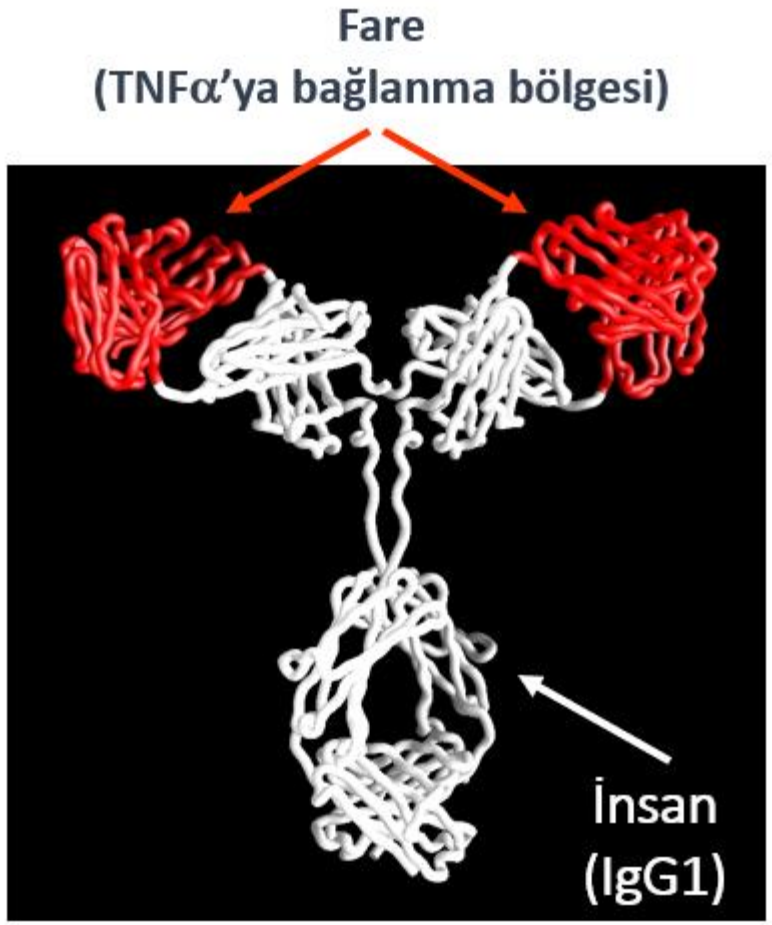
PMCID: PMC6618246
PMID: 30747501

Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial

Philip J. Mease, MD,[1] Dafna D. Gladman, MD,[2] David H. Collier, MD,[3] Christopher T. Ritchlin, MD, MPH,[4] Philip S. Helliwell, MD,[5] Lyrica Liu, PhD,[3] Gregory Kricorian, MD,[3] and James B. Chung, MD, PhD[3]

İnfliksimab (IFX)

- İlk kez 1998'de Crohn hastalığı için ve ardından 1999'da RA tedavisi için onay
- Şimerik (fare ve insan) monoklonal antikor (%70 insan kaynaklıdır)
- Hem sTNF hem de TmTNF'ye yüksek afinite ile bağlanarak, in-vitro ve in-vivo TNF nötralizasyonu yapar.
- TNF sunan hücrelerde in-vitro ortamda antikor aracılı hücresel sitotoksisiteye neden olur.



İnfliksimab (IFX)

- Medyan terminal yarı ömrü 8–9.5 gün (ortalama 210 saat)
- IFX dozu RA için 3 mg/kg/gün; AS ve PsA için 5 mg/kg/gün olup, dozlar tedavinin sıfırıncı, ikinci, altıncı haftasında ve sonra her 4–8 haftada bir infüzyonla verilir.

İnfliksimab (IFX)

- IFX tedavisi sırasında HACA olarak bilinen insan anti-kimerik antikorların gelişebilir
- HACA’lar ilacın klirensini arttırır ve serum düzeylerini azaltır
- Yüksek İnfliksimab dozları veya daha sık verilen doz aralıkları
  - İnfliksimab'a karşı antikorların gelişimiile tedaviye yanıtın azalması
  - Artmış infüzyon reaksiyonu riski
- MTX birlikte uygulanması ile ilaç klirensini azaltabilir

Bendtzen K, et al. Arthritis Rheum 2006; 54:3782

Adalimumab (ADA)

- İlk kez Aralık 2002’de onay almıştır.
- Tamamıyla insan monoklonal antikoru
- Yarı ömrü 10–20 gün (ortalama 14 gün) olup, günlük uygulamada her iki haftada bir 40 mg SK enjeksiyon şeklinde verilir.
- Daha az antikor geliştirir
- MTX ile birlikte verilmesi adalimumab klirensini %29–44 azaltır.
- 2016 da non infeksiyöz kronik üveit için FDA ve EMA onaylı

Sertolizumab pegol (CZP)

- Humanize bir monoklonal antikorun, rekombinant yapıda ve polietilen glikol ile pegilize edilmiş antijen bağlayıcı (Fab) fragmanıdır.
- Hem membranöz hem de solübl TNF inhibe eder
- Fc kısmı olmadığından kompleman veya antikor bağımlı sitotoksisite göstermez
- CZP dozu sıfırıncı, ikinci ve dördüncü haftada 400 mg ve sonra her iki haftada bir 200 mg SK enjeksiyondur.

Sertolizumab pegol (CZP)

- Fc bölgesi olmadığı için, nötralizan veya non-nötralizan antikor gelişme olasılığının daha zayıf olduğu öne sürülmüştür
- Bir klinik araştırmada Crohn hastalığı için bu ajan alan hastaların %9'unda anti-certolizumab pegol antikorları*
- Üveit??
- Sıklıkla akut ön üveit ile ilişkili olan AS üveit geliştirme riskini azalttığı görülmekte**

*Schreiber S, et al. N Engl J Med 2007; 357:239

**Braun J, et al. Arthritis Rheum 2005; 52:2447

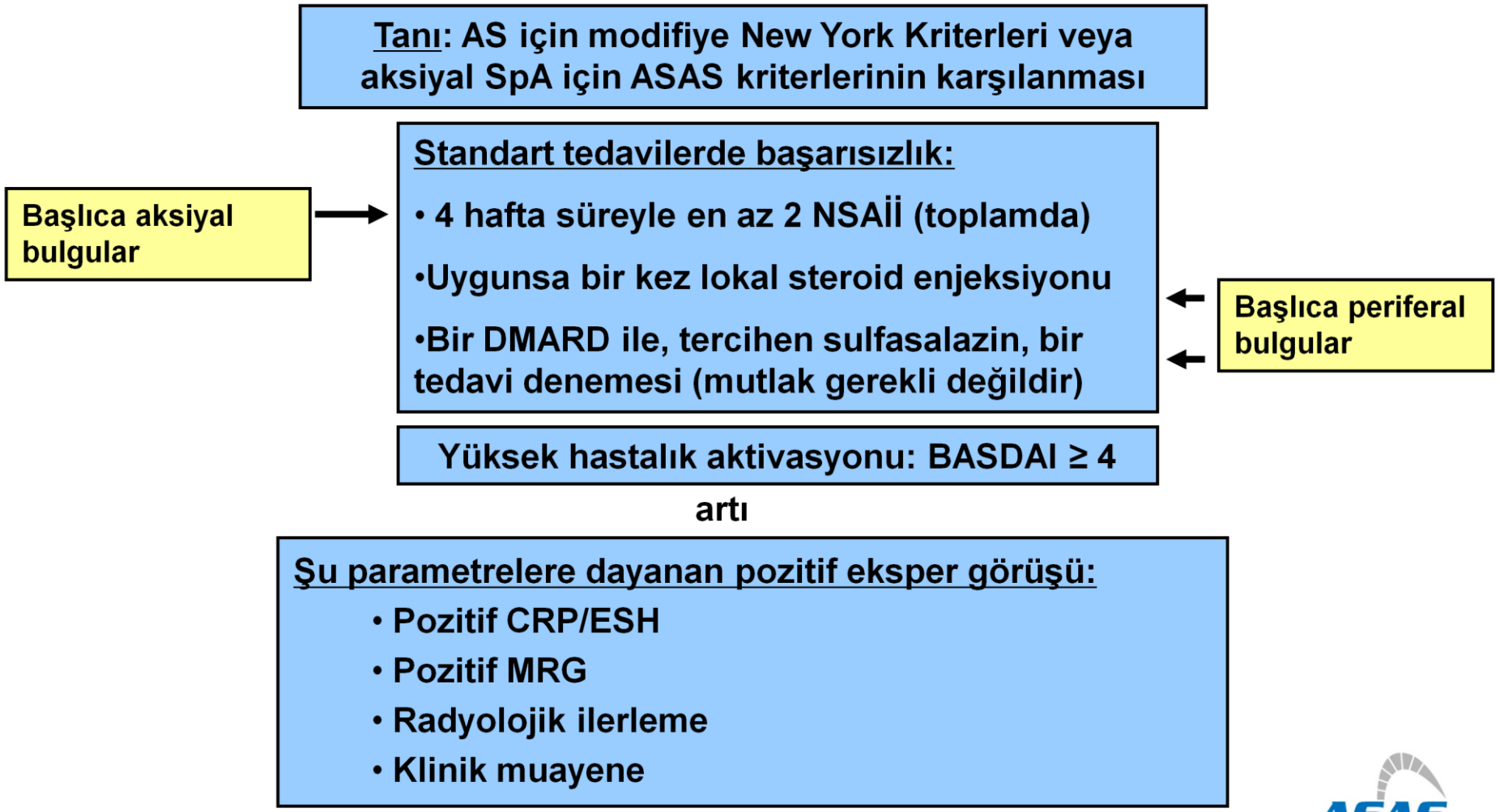
Golimumab (GOL)

- İlk kez 2009’da RA, PsA ve AS tedavisinde onay almıştır
- Hem sTNF-α hem de tmTNF-α’ya bağlanabilir.
- GOL erişkin dozu ayda bir 50 mg SK enjeksiyondur

FDA-approved indications of various Anti-TNF agents

	Adalimumab	Infliximab	Etanercept	Certolizumab	Golimumab
Rheumatoid arthritis	✓	✓	✓	✓	✓
Ankylosing spondylitis	✓	✓	✓	✓	✓
Psoriatic arthritis	✓	✓	✓	✓	✓
Plaque psoriasis	✓	✓	✓	✓	
Adult crohn disease	✓	✓		✓	
Pediatric crohn disease	✓	✓			
Ulcerative colitis	✓	✓			✓ (SQ only)
Juvenile idiopathic arthritis (polyarticular)	✓		✓		
Hidradenitis suppurativa	✓				
Uveitis (intermediate, posterior or panuveitis)	✓				
Non-radiographic axial spondyloarthritis				✓	

Aksiyal Spondiloartritin TNFα-Bloke Edici Ajanlarla Tedavisinde ASAS Önerileri



van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis 2011;70:905-8

RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2020;59:iv79–iv89
doi:10.1093/rheumatology/keaa435

Treatment strategies in axial spondyloarthritis: what, when and how?

George E. Fragoulis [1] and Stefan Siebert [2]

TABLE 1 Efficacy of cytokine and JAK inhibitors across the spondyloarthritis spectrum

Condition	Drug class				
	Monoclonal TNF inhibitors	Etanercept	IL-17A inhibitors	IL-23p19/p40 inhibitors	JAK inhibitors
AxSpA	++	++	++	−−	(+)
Uveitis	++	(+)	?	?	?
IBD	++	−−	−−	++	CD (?/+) UC ++
Psoriasis	++	++	+++	+++	(+/++)
Hidradenitis suppurativa	++[a]	(+)	(+)	(+)	?

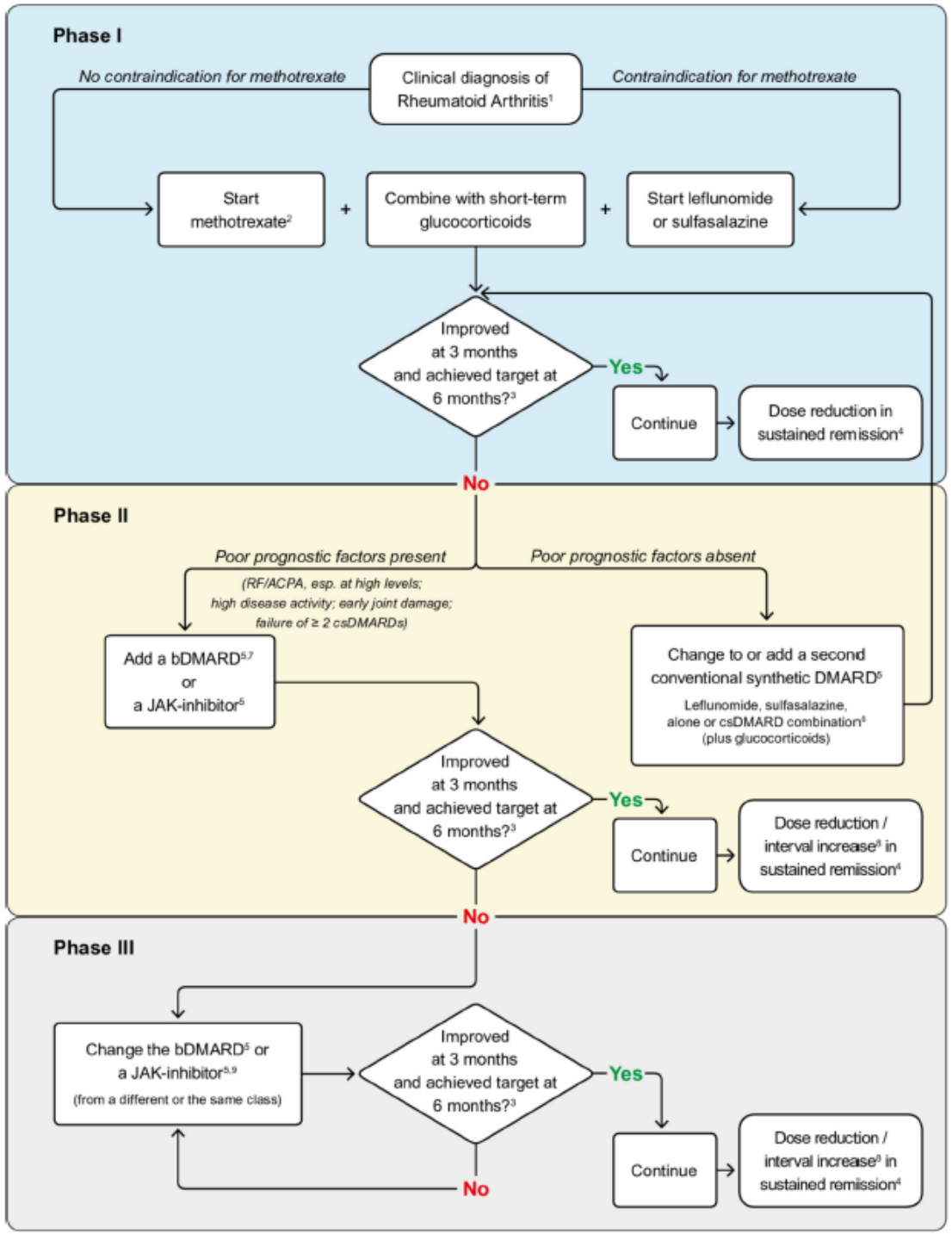
[a]Only adalimumab licensed.
+++: proven efficacy with high level responses; ++: proven efficacy; +: limited efficacy/limited evidence of efficacy; −: no efficacy; ?: no evidence; (): not licensed; AxSpA: axial spondyloarthritis; CD: Crohn's disease; UC: ulcerative colitis.

Seçenekler arttı, ancak eklem dışı bulgular, komorbiditeler, güvenlik ve radyografik progresyon dikkate alınmalı

Arthritis Rheumatol. 2019 October ; 71(10): 1599–1613. doi:10.1002/art.41042.

2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis

Kullanılacak ilk biyolojik olarak TNFi önerilir.
Birinci TNFi'ye primer yanıtsızlık olan hastalarda ikinci bir TNFi kullanımı yerine Secukinumab veya ixekizumab önerilir.



EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Başlangıçta, MTX artı GC'ler ve bu tedaviye yetersiz yanıt üzerine 3 ila 6 ay içinde, kötü prognostik faktörler varsa (otoantikorların varlığı, yüksek hastalık aktivitesi, erken erozyonlar ve iki csDMARD başarısızlığı), herhangi bir bDMARD veya JAK inhibitörü csDMARD'a eklenmelidir.

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY
EDUCATION • TREATMENT • RESEARCH

Arthritis Care & Research
Vol. 71, No. 1, January 2019, pp 2–29
DOI 10.1002/acr.23789
© 2018, American College of Rheumatology

SPECIAL ARTICLE

2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis

Daha önce tedavi almamış aktif PsA'lı hastalarda,

- ilk seçenek TNF inhibitörleri

Bir TNFi ajan (±MTX) ile tedaviye rağmen aktif PsA mevcut ise,

- Başka bir TNFİ, IL 17i, IL12/23i, abatasept veya tofasitinib tedavisine geçilebilir veya mevcut TNFi'ye MTX eklenmesi
- Aksiyal PsA NSAİİ'lere dirençliyse sırasıyla TNFi ve IL17i
- Entesit NSAİİ tedavisine dirençli ise TNFi ilk tercih

2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome

Diğer immünsüpresifler ile tedaviye dirençli üveit , dirençli venöz tromboz, ciddi GİS tutlumu, progresif nörolojik parankimal tutulum, ciddi eklem tutulumunda TNF inhibitörleri seçenek

Anti-TNF tedavilerde advers olaylar

- **İnfüzyon reaksiyonları:** IFX ile gelişen infüzyon reaksiyonu sıklığı klinik çalışmalarda daha yüksek bildirilse de, klinik uygulamada ciddi reaksiyonlar %1 civarıdır.
- İnfüzyon sırasında veya sonraki ilk iki saat içinde değişen derecelerde baş ağrısı, bulantı, kaşıntı, ürtiker, deri döküntüsü, üşüme titreme, taşikardi ve dispne görülebilir; hatta ciddi durumlarda anafilaktik reaksiyon gelişebilir
- Önlem
  - Premedikasyon
  - Yavaş infüzyon

Anti-TNF tedavilerde advers olaylar

- **Subkutan enjeksiyon yeri reaksiyonları:** RA klinik çalışmalarında ADA ile %20 ve ETA ile %37 sıklığında bildirilmişse de, bu yan etki günlük uygulamada daha az görülür ve nadiren ilacın kesilmesini gerektirecek şiddettedir.
- Tedaviye başlandıktan sonraki ilk 4–8 hafta içinde görülebilir
- Kızarıklık, kaşıntı, ürtiker
  - Lokal soğuk uygulama
  - Topikal kortikosteroidler
  - Analjezi
  - Enjeksiyon yeri değişimi

Anti-TNF tedavilerde advers olaylar

- **Otoimmünite:** Yaklaşık %40 olguda antinükleer antikor pozitifliği gelişir ve süre uzadıkça bu sıklık artar. (kesme endikasyonu yok)
- Temel mekanizma normalde TNF'nin inhibe ettiği IL-10 ve IFN-α düzeylerindeki artıştır.
- Her iki sitokin de B hücrelerini uyarır. Anti-TNF alan RA olgularında ds-DNA antikor gelişme sıklığı da %5–10 olarak bulunmuştur.
- Ancak ilaca bağı lupus gelişme sıklığı nadir olup %0.2–0.4'tür

Anti-TNF tedavilerde advers olaylar

- **Enfeksiyonlar:** Anti-TNF tedavisi, özellikle hücre içi enfeksiyöz ajanlarla olan enfeksiyonlar daha belirgin olmakla birlikte, her türlü enfeksiyona yatkınlık yaratmaktadır.
- Kontrollü klinik çalışmalarda dışlama kriterleri nedeniyle ko-morbiditeleri ve enfeksiyon yatkınlığı olan hastalar alınmadığı için,bazı klinik çalışmalarda anti-TNF ajan ile, plasebo veya aktif kontrol gruplarına göre ciddi enfeksiyon sıklığında artış görülmediği rapor edilmiştir.
- Treg hücre fonksiyonlarının düzeldiği ve bunun da immün sistemin enfeksiyonlarla mücadelesini olumlu etkileyeceği de öne sürülmüştür

Anti-TNF tedavilerde advers olaylar

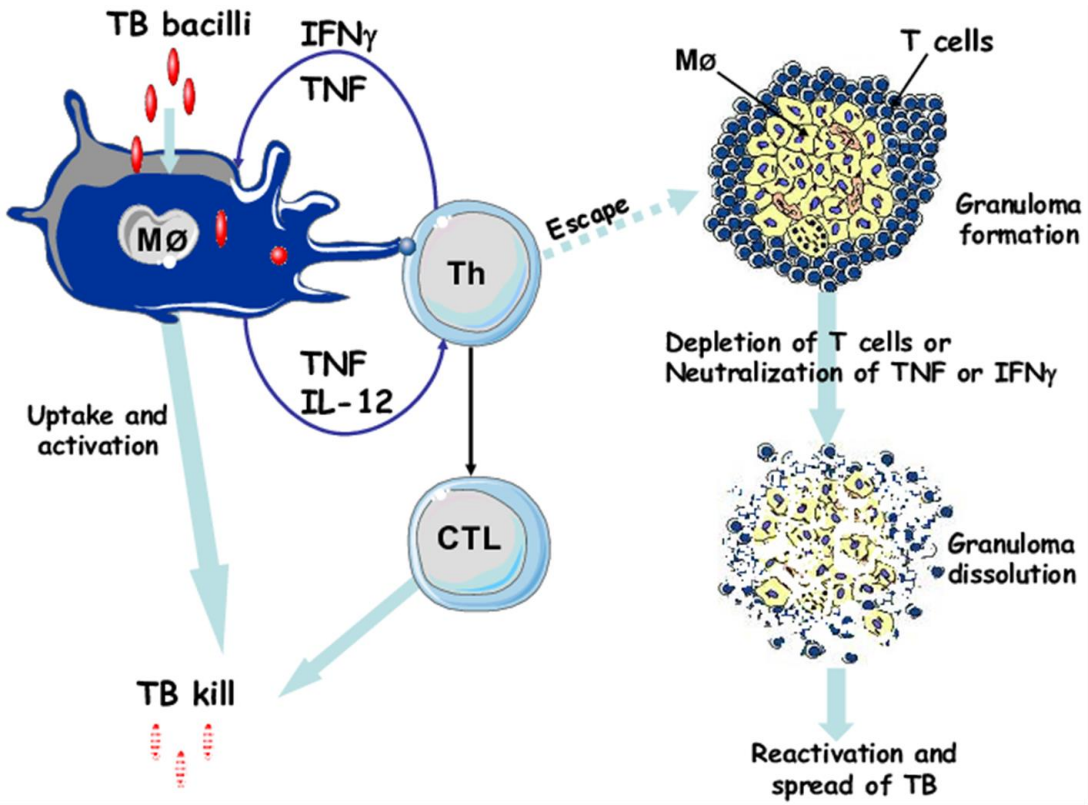
- **Enfeksiyonlar:** En sık ÜSYE görülür.
- Akciğer, herpes, deri ve fungal enfeksiyon riski artmıştır
- Tedavinin ilk 6 ayında ve yaşlılarda ciddi bakteriyel enfeksiyon riski daha yüksek

Anti-TNF tedavilerde advers olaylar

- **Tüberküloz:** Anti-TNF ajanlar TB'ye yatkınlık yaratmaktadır. Bu yatkınlık monoklonal anti-TNF ajanlarda daha fazla olmakla birlikte, tüm anti-TNF tedavilerin ortak özelliğidir
- Ulusal kılavuzlara uyulması riski azaltacaktır
- **Diğer fırsatçı enfeksiyonlar:**
- *Mycobacterium avium intracellulare* gibi atipik mikobakteriler
- Histoplazmosis, pnömosistozis, aspergilloz, coccidiomycosis, sporotrikozis, nokardiyozis, listeriyozis gibi fungal ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar
- Sitomegalovirüs ve herpes zoster gibi virüsler

Niçin TNF-α inhibisyonu özellikle tüberküloz gibi granülomatöz enfeksiyonlara yatkınlık yaratmaktadır?

- TNF-α özellikle granülom oluşumunda ve idamesinde vazgeçilmez bir sitokin olduğu için, TNF-α eksikliğinde granülomatöz enfeksiyonlar ve bunların prototipi sayılabilecek TB görülme sıklığı artar
- Granülom oluşumunda ve idamesinde önemli olan başlıca sitokinler TNF-α, IFN-γ, IL-12, IL-15 ve IL-1β'dır.



Anti-TNF Kullanımı ve TB Risk

- Ülke veya topluluktaki TB görülme sıklığı ile orantılı
- Türkiye'de TB insidansı 2016 yılında 100.000'de 16'dır. (orta-düşük insidans grubunda)
- Ülkemizde anti-TNF kullanımı TB riskini 10-20 kat arttırmakta
- Monoklonal antiTNF antikorların, reseptör füzyon proteinlerine göre TB riski daha yüksek
- Olguların yarısından fazlasında akciğer dışı TB izlenir. Bunu akciğer TB ve daha sonra dissemine TB izler
- TB riski koruma tedavisi ile azaltılabilir ancak ortadan kalkmaz
- Koruma tedavisi bir ay önce başlanmalıdır.

Anti-TNF Kullanımı ve TB Risk

- Akciğer filminde TB sekeli olması
- Akciğer TB olan hastayla son 1 yıl içinde temas olması
- TB açısından yüksek riskli sağlık personeli olmak
- Tüberkülin Deri Testi ve/veya İnterferon Gama Salınım Testleri (Interferon Gamma Releasing Assay- IGRA) latent TB ile uyumlu olması

Anti-Tnf kullananlarda latent tb enfeksiyonu tanısı ve tedavisi

- Aktif TB hastalığı dışlanan Anti-TNF tedavi başlanacak hastalarda LTBE taraması yapılmalıdır
- LTBE tanısında altın standart bir test yoktur. Bununla birlikte LTBE taramasında TDT veya İGST kullanılabilir
- Psoriazis hastalarında LTBE taramasında İGST öncelikli tercih edilmelidir
- LTBE saptanmayan hastalarda yıllık LTBE taraması uygundur

Anti-Tnf kullananlarda latent tb enfeksiyonu tanısı ve tedavisi

- TDT tercih edildiğinde 5 mm ve üzeri endurasyon pozitif kabul edilir ve koruma tedavisi verilir
- 5 mm'nin altında olan olgularda İGST veya 1-3 hafta sonra TDT tekrarı (booster) yapılır.
- İkinci test negatif ise koruma tedavisi için klinik karar verilir.
- İGST tercih edildiğinde sonuç pozitif ise koruma tedavisi verilir. Sonucun belirsiz olduğu durumlarda İGST tekrarı veya TDT yapılması önerilir. Sonucun negatif olduğu durumlarda koruma tedavisi için klinik karar verilir.
- Koruma tedavisi için 9 ay İNH kullanılır. İNH'ın kullanılamadığı durumlarda 4 ay RİF tedavisi önerilir (ALT x 5 veya ALT x 3 + hepatit semptomları)

HBV veya HCV pozitif olgularda anti-TNF ajan kullanımı

- Anti-TNF tedavisi başlanacak tüm hastalarda HBV ve HCV serolojisi bakılmalıdır.
- HCV pozitif bir olguda anti-TNF ajan kullanlması mutlaka gerekliyse, ETA tercih edilebilir.
- Buna karşılık HBV pozitif bir olguda sadece uygun antiviral tedavi eşliğinde anti-TNF ajan verilmesi ve hastanın yakından izlenmesi önerilir.
- Eğer antiviral tedavi verilemiyorsa veya yan etkiler nedeniyle hasta tolere edemiyorsa, anti-TNF kullanılmamalıdır.

Anti-TNF tedavilerde advers olaylar

- **Maligniteler:** Toplum kökenli çalışmalarda zaten RA olgularında lenfoma (özellikle non-Hodgkin) görülme sıklığında hafif (2–3 kat) bir artış olduğu gösterilmiştir.
- Hasta yaşı ve inflamatuvar aktivite arttıkça bu riskin arttığı düşünülmektedir.
- Lenfoma gelişimini belirlemede anti- TNF ilaçtan ziyade, RA aktivitesinin daha önemli
- Anti-TNF ilaç alan bazı RA olgularında tedavinin ilk 6–24 ayında daha fazla olmak üzere, özellikle diffüz büyük B hücreli non-Hodgkin lenfoma görülebilmektedir

Kedra J, et al. *RMD Open*. 2021;7(3) :e001698

Review

May 17, 2006

Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies

Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials

Tim Bongartz, MD; Alex J. Sutton, PhD; Michael J. Sweeting, MSc; et al

» Author Affiliations

JAMA. 2006;295(19):2275-2285. doi:10.1001/jama.295.19.2275

- 9 randomize plasebo kontrollü çalışma review
- 12 haftadan uzun süre ADA ve INF kullanmış RA hastası
- 3463 hasta, 1512 plasebo

Table 2. Summary of Malignancies in Randomized Controlled Trials*

Source	Anti-TNF–Treated Participants (n = 3493)			Controls (n = 1512)	
	Type of Malignancy Among Patients With ≥1 Malignancy	Dosage	Time of Diagnosis, wk	Type of Malignancy Among Patients With ≥1 Malignancy	Time of Diagnosis, wk
Maini et al,[32] 1998	0			0	
Lipsky et al,[9] 2000	1 Lymphoma	Infliximab, 10 mg every 4 wk	26	0	
	1 Rectal carcinoma	Infliximab, 10 mg every 8 wk	26		
	1 Breast cancer	Infliximab, 10 mg every 4 wk	19		
	1 Malignant melanoma + squamous cell carcinoma	Infliximab, 10 mg every 4 wk	26		
	1 Basal cell carcinoma + recurrence	Infliximab, 10 mg every 8 wk	8		
Furst et al,[8] 2003	1 Basal cell carcinoma†	Adalimumab, 40 mg every other wk	3	0	
	1 Lymphoma (T cell)	Adalimumab, 40 mg every other wk	9		
	1 Basal cell carcinoma†	Adalimumab, 40 mg every other wk	10		
	1 Basal cell carcinoma†	Adalimumab, 40 mg every other wk	19		
	1 Lymphoma (large B cell)†‡	Adalimumab, 40 mg every other wk	38		
	1 Lymphoma (large B cell)†‡	Adalimumab, 40 mg every other wk	97		
Van de Putte et al,[10] 2003	0			0	
Weinblatt et al,[11] 2003	1 GI adenocarcinoma	Adalimumab, 80 mg every other wk	18	0	
Keystone et al,[6] 2004					
	1 Lymphoma (mixed B cell)	Adalimumab, 20 mg weekly	21		
	1 Basal cell carcinoma†	Adalimumab, 40 mg every other wk	22		
	1 Basal cell carcinoma†	Adalimumab, 40 mg every other wk	27		
	1 Squamous cell carcinoma†	Adalimumab, 40 mg every other wk	28		
	1 Breast cancer	Adalimumab, 40 mg every other wk	43		
	1 Lymphoma (B cell)†‡		67		
	1 Lymphoma (Hodgkin)†‡		88		
	1 Lymphoma (mixed B cell)†‡		114		
St Clair et al,[7] 2004	1 Leukemia	Infliximab, 6 mg every 4 wk	52	0	
	1 Endometrial cancer	Infliximab, 6 mg every 4 wk	3		
	1 Pancreatic cancer	Infliximab, 6 mg every 4 wk	15		
	1 GI adenocarcinoma	Infliximab, 6 mg every 4 wk	45		
Van de Putte et al,[33] 2004	1 Cholangiocarcinoma	Adalimumab, 40 mg every other wk	2	1 Basal cell carcinoma	6
	1 GI adenocarcinoma	Adalimumab, 40 mg weekly	9		
	1 Squamous cell carcinoma	Adalimumab, 40 mg every other wk	7		
	1 Basal cell carcinoma	Adalimumab, 20 mg every other wk	20		
	1 Lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue)†‡	NA	102		
Westhovens et al,[34] 2004	1 Lung cancer	Infliximab, 10 mg every 8 wk	6	1 Renal cell carcinoma	6
	1 Lung cancer	Infliximab, 10 mg every 8 wk	6		
	1 Lymphoma	Infliximab, 3 mg every 8 wk	7		

Anti-TNF tedavisi ile kanser riskinde artış (OR=3.3; %95 GA 1.2-9.1)

Table 2. Summary of Malignancies in Randomized Controlled Trials*

Source	Anti-TNF–Treated Participants (n = 3493)			Controls (n = 1512)	
	Type of Malignancy Among Patients With ≥1 Malignancy	Dosage	Time of Diagnosis, wk	Type of Malignancy Among Patients With ≥1 Malignancy	Time of Diagnosis, wk
Maini et al,[32] 1998	0			0	
Lipsky et al,[9] 2000	1 Lymphoma	Infliximab, 10 mg every 4 wk	26	0	
	1 Rectal carcinoma	Infliximab, 10 mg every 8 wk	26		
	1 Breast cancer	Infliximab, 10 mg every 4 wk	19		
	1 Malignant melanoma +	Infliximab, 10 mg every 4 wk	26		
Furst et al,[8] 20					
Van de Putte e 2003					
Weinblatt et al,[11] 2003	1 GI adenocarcinoma	Adalimumab, 80 mg every other wk	18	0	
Keystone et al,[6] 2004	1 Seminoma	Adalimumab, 20 mg weekly	8	1 Basal cell carcinoma	24
	1 Basal cell carcinoma†	Adalimumab, 20 mg weekly	8		
	1 GI adenocarcinoma	Adalimumab, 40 mg every other wk	14		
	1 Lymphoma (mixed B cell)	Adalimumab, 20 mg weekly	21		
	1 Basal cell carcinoma†	Adalimumab, 40 mg every other wk	22		
	1 Basal cell carcinoma†	Adalimumab, 40 mg every other wk	27		
	1 Squamous cell carcinoma†	Adalimumab, 40 mg every other wk	28		
	1 Breast cancer	Adalimumab, 40 mg every other wk	43		
	1 Lymphoma (B cell)†‡		67		
St Clair et al,[7]					
Van de Putte e 2004					
Westhovens et al,[34] 2004	1 Lung cancer	Infliximab, 10 mg every 8 wk	6	1 Renal cell carcinoma	6
	1 Lung cancer	Infliximab, 10 mg every 8 wk	6		
	1 Lymphoma	Infliximab, 3 mg every 8 wk	7		

Daha yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda maligniteler, daha düşük dozda anti-TNF antikoru alan hastalara kıyasla daha yaygın
TNF inhibitör grubunda görülen 26 malignite arasında 15'i solid
Plasebo grubunda sadece bir solid malignite

Ancak bu çalışma"klasik" anti-TNF dozlarında kanser riskinde belirgin artış olmadığı
Hasta yılı başına değil, hasta başına verileri analiz ettiği için
Plasebo grubunda izlem süresi kısa olduğu için
İzlemde kanser insidansı genel nüfus arasındaki insidans ile benzer olduğu için geniş çapta eleştirildi.

Anti-TNF tedavilerde advers olaylar

- **Maligniteler:** Gerçek hayat verilerini yansıtan 7 kayıt kütüğü verilerine göre anti-Tnf kullananlarda genel kanser riski 0.95 (95% CI 0.85 to 1.05) bulunmuş.
- Ancak cilt kanserleri normal popülasyona göre fazla

Review > Ann Rheum Dis. 2011 Nov;70(11):1895-904. doi: 10.1136/ard.2010.149419.
Epub 2011 Sep 1.

Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis

Xavier Mariette [1], Marco Matucci-Cerinic, Karel Pavelka, Peter Taylor, Ronald van Vollenhoven, Rebecca Heatley, Claire Walsh, Richard Lawson, Alan Reynolds, Paul Emery

Anti-TNF tedavilerde advers olaylar

- **Maligniteler:** Anti-TNF tedavisinde melanom dışı cilt kanseri riskinin artması, HR'si 2.02 (%95 CI 1.11-3.95) olan 76 çalışmanın meta-analizinde gösterildi.

  Askling J, et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20:119-30.

- Bu sonuç, 4 kayıt kütüğünün meta-analizi ile doğrulandı.

  Mariette X, et al. Ann Rheum Dis. 2012;71:e2.

- İsveç kayıt kütüğü ARTIS de, anti-TNF ile tedavi edilen RA hastalarında melanom riskinde artış RR=1.5 (95% CI 1.0-2.2)

  Raaschou P, et al. BMJ. 2013;346:f1939.

- Ancak 11 Avrupa biyolojik kütüğü metaanalizinde bu risk bulunmamış.

  Mercer LK, Ann Rheum Dis. 2017;76:386-91

Malignite öyküsü olan hastalarda anti-TNF ajanların kullanımı

- Diğer biyolojik ajan seçeneklerinin bulunduğu RA olgularında, anti-TNF dışı seçeneklerin kullanılmasıdır
- Şu durumlarda anti-TNF yerine RTX tercih edilebilir
  - Son 5 yıl içinde solid organ tümörü tanı ve tedavisi
  - Son 5 yıl içinde non-melanom deri kanseri tedavisi
  - Öyküde melanom deri kanseri tanı ve tedavisi
  - Öyküde lenfoproliferatif malignite olması
- AS'de IL-17 ve IL-23 blokajı yapan tedaviler?

Anti-TNF tedavilerde advers olaylar

- **Maligniteler:**
- **Özetle;**
- Artmış solid tm veya lenfoproliferatif hastalık riskine dair kanıt yoktur.
- Anti TNF tedavi ile melanom gibi cilt kanseri riski artıyor gibi görülmektedir.
- Herhangi bir malignite görülürse tedavi stoplanır.
- Üzerinden 5 yıl geçmiş malignitelerde tedavi verilebilir.
- Rituksimab daha güvenli

Anti-TNF tedavilerde advers etkiler

- **Immünojenisite:** Son dönemde oldukça popüler olan, fakat tartışmalı bir konudur.
- Tamamen insan kökenli bile olsa, anti-TNF ajanlara karşı zaman içinde ilaç-antikorlar gelişebilmektedir.
- Bu antikorlar “nötralize eden” veya “nötralize-etmeyen” şekilde olabilir. İlacın fonksiyonunu bozabilir veya immün kompleks gelişimine neden olarak klirensini hızlandırabilir ve sonuçta etkinliğini azaltabilir.
- RA olgularında anti-TNF ajan ile birlikte verilen MTX’in bu immünojeniteyi azaltabildiği bildirilmiştir.

İmmünojenite

	Infliksimab[1]	Adalimumab[2]	Golimumab[3]	Sertolizumab pegol[4]	Etanersept[5]
Sınıf	Şimerik mAb	İnsan mAb	İnsan mAb	İnsanlaştırılmış Fab' fragmanı PEG'le konjuge	Solubl TNF reseptörü
Yapı	Şimerik mAb	Rekombinant insan mAb	Rekombinan insan mAb	Rekombinant füzyon proteini	Rekombinant füzyon proteini
Bağlandığı hedef	TNF-α	TNF-α	TNF-α	TNF-α	TNF-α and LT-α
Yarı Ömür	8.0-9.5 gün	14 gün	12 ±3 gün	14 gün	70 saat
Etkinliği etkileyen antikorlar	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır

1Remicade EU SmPC; 2. Humira EU SmPC; 3. Simponi EU SmPC; 4. Cimzia [package insert]. Smyrna, GA; 5. Enbrel EU SmPC.

Anti-TNF tedavilerde advers olaylar

- **Demiyelinizan sendromlar:** Anti-TNF tedavisi sırasında demiyelinizan hastalıklar ilk kez ortaya çıkabilir veya alevlenebilir.
- Multipl skleroz
- Optik nörit ensefalit, miyelit, Guillain-Barre sendromu
- Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati,
- Transvers miyelit, konvülsiyon ve lökoensefalopati

Anti-TNF tedavilerde advers olaylar

- **Demiyelinizan sendromlar:**
- Demiyelinizan hastalık öyküsü olan hastalara anti TNF tedavi başlanmamalı
- Demiyelinizan hastalık ve optik nörit oluşursa anti TNF tedavi kesilmeli
- MS'li hastalarda anti TNF tedavi sonrası hastalık aktivitesinde artış

Anti-TNF tedavilerde advers olaylar

- **Konjestif kalp yetmezliği:** Kalp yetmezliği olan hastalarda TNF düzeylerinin yüksek olması ve TNF'nin kalp kası üzerinde negatif inotrop etkiyle miyokard disfonksiyonuna neden olması nedeniyle, kalp yetmezliği olan hastalarda anti-TNF tedavisi denenmiş, ancak başarısız olmuştur.
- IFX ve ETA ile yapılan çalışmalarda kalp yetmezliğinin daha da kötüleştiği görülmüş ve çalışmalar sonlandırılmıştır.
- Ancak, RA tedavisinde kullanılan anti-TNF ajanlarla kardiyak bir sorun yaşanmamıştır
- Orta/ciddi KKY(NHA3-4) de anti-TNF verilmemelidir.

Anti-TNF tedavilerde advers etkiler

- **Sitopeniler:** Nadir de olsa, anti-TNF tedavinin ilk haftalarında pansitopeni ve aplastik anemi gelişen olgular bildirilmiştir
- **Hepatotoksisite:** Transaminazlarda yükseklik ve hepatik yetmezlik nadir görülebilen yan etkilerdir.
- Önceden farkedilmemiş kronik HBV enfeksiyonunun alevlenmesi, anti-TNF yanında verilen MTX, INH gibi ilaçlar, alkol kullanımı ve enfeksiyon gibi olasılıklar akılda tutulmalıdır.

Anti-TNF tedavilerde advers etkiler

- **Kutanöz reaksiyonlar:** Bu gruptaki en dikkat çekici yan etki psoriyatik deri plaklarıdır.
- TNF inhibisyonu sonucunda düzeyi artan plazmasitoid dendritik hücre kökenli IFN-α'nın psoriyatik deri lezyon oluşumuna neden olabildiği öne sürülmüştür

A

B

C

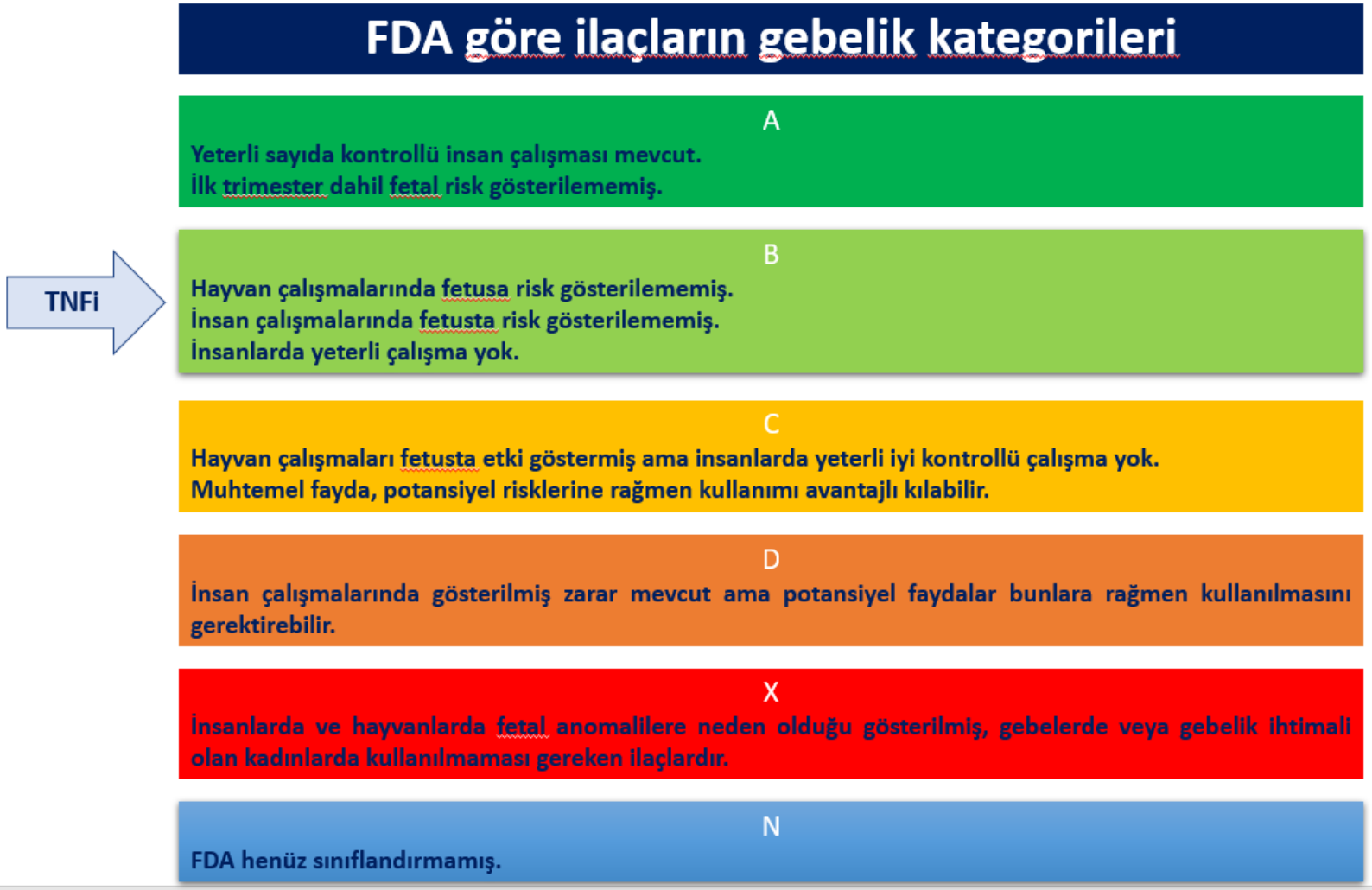
Table 1 Paradoxical conditions described under biological agents given for immune-mediated diseases

True PAE		Borderline PAE	
AE	**Biological agent**	**AE**	**Biological agent**
Psoriasis	Anti-TNF-α Rituximab Tocilizumab Ustekinumab	Uveitis	Anti-TNF-α (etanercept)
Crohn's disease and/or ulcerative colitis	Anti-TNF-α (etanercept)	Scleritis	Anti-TNF-α
Hidradenitis suppurativa	Anti-TNF-α (adalimumab) Rituximab	Sarcoidosis	Anti-TNF-α (etanercept)
		Granuloma annulare	Anti-TNF-α
		Interstitial granulomatous dermatitis	Anti-TNF-α
		Vasculitis	Anti-TNF-α
		Alopecia areata	Anti-TNF-α
		Vitiligo	Anti-TNF-α ustekinumab

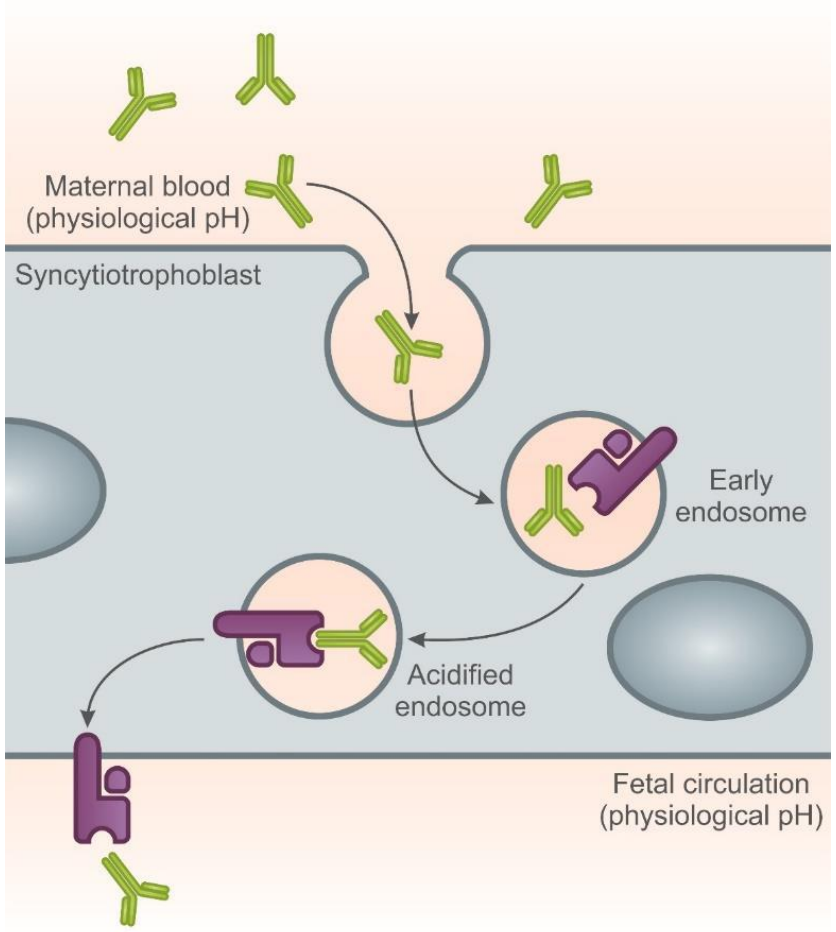
AE adverse events; PAE, paradoxical adverse events; TNF, tumour necrosis factor.

Gebelik ve laktasyonda anti-TNF ajanlar kullanılabilir mi?

Anti-TNF ajanların FDA gebelik risk kategorisi B



Plasental Immunoglobulin (Ig) Transferi



- **Gebelikte, anneden fetüse antikor transferi** plasenta yoluyla gerçekleşir.
- Transfer, **neonatal Fc reseptörü (FcRn) aracılığıyla gerçekleşir**
- Fetüse **maternal IgG transferi 17-22. haftalarda artar.**

- **Fc bölgesinin varlığı veya yokluğu biyolojiklerin FcRn'ye bağlanmasını ve plasenta boyunca aktif taşınmalarını etkiler.**
  - ✓ **Fc alanlarına, sahip mAb'lar, plasental FcRn yoluyla fetüse yüksek seviyelerde transfer edilir.**

TNFi & Transplasental Geçiş

- Plasental transfer ilacın moleküler yapısına bağlıdır;
  - ✓ **ADA ve IFX**, tam anti-TNF antikorlarıdır ve **FcRn için güçlü bir afiniteye sahiptir**.
  - ✓ **Etanersept (ETN)'in FcRn'ye afinitesi, ADA ve IFX'dan daha düşüktür.**
  - ✓ **Sertolizumab pegol (CZP), Fc alanından yoksun olduğundan, plasenta boyunca aktif olarak taşınmaz**.

Julsgaard ve ark. Gastroenteorology 2016
Arora ve ark. Cytokine 2009
Mariette ve ark. Ann Rheum Dis 2018

2016 EULAR Önerileri- Gebelik öncesi, Gebelik ve Laktasyonda Antiromatizmal İlaç Kullanımı

Gebelikte;

- **Gebeliğin ilk trimestrinde TNFi'lerine devam edilmesi** düşünülmelidir**.**
- **ETN ve CZM**, düşük transplasental geçiş oranı nedeniyle **gebelik boyunca kullanım için düşünülebilir**.
- **IFX ve ADA tercihen gebeliğin 20. haftasında ve ETN 30-32. haftalarda durdurulabilir.**

Laktasyonda;

- IFX, ADA, ETN ve CZM için anne sütüne düşük geçiş gösterilmiştir. TNF inhibitörlerine devam edilmesinin emzirme ile uyumlu olduğu düşünülmelidir.

Anti-Tnf Kontrendikasyonları

Kontrendikasyonlar

- Bilinen aşırı duyarlılık (moleküle)
- Aktif Enfeksiyon varlığı, sepsis, aktif tüberküloz, hepatit veya HIV
- Orta/ciddi KKY(NHA3-4)

Rölatif Kontrendikasyonlar

- Sistemik otoimmün hastalık
- Demiyelinizan hastalık
- Malignite
- İnterstisyel akciğer hastalığı
- 4 haftadan daha kısa süre içinde canlı aşı yapılmış olması

Biyolojik ajan Reçeteleme

- 3 hekim onaylı ilaç raporu (rapor açıklaması ile)
- İlaç Güvenlik İzlem Formu
- Hasta Onam Formu

- Reçetede İlaç Güvenlik İzlem Formu ve onam formunun düzenlendiğini bildiren açıklama

Anti-Tnf başlamadan önce neler yapalım?

- Kan tetkiki
- Akciğer grafisi
- TBC taraması (TDT, IGRA)
- Hepatit B ve C serolojisi bakılması (KCFT)
- Enfeksiyon şüphesi varsa uygun örnek alınması
- Risk faktörü varsa HIV bakılması
- Şüpheli malignensi araştırılması

Özetle

- *Romatolojik birçok hastalıkta TNF inhibisyonu işe yarıyor*
- *Kişisel faktörlere göre tedavi planlanmalı (komorbiditeleri, tbc ve malignite riski, gebelik isteği)*
- *Advers olaylar açısından yakından takip gerekli*

- *Teşekkürler*