

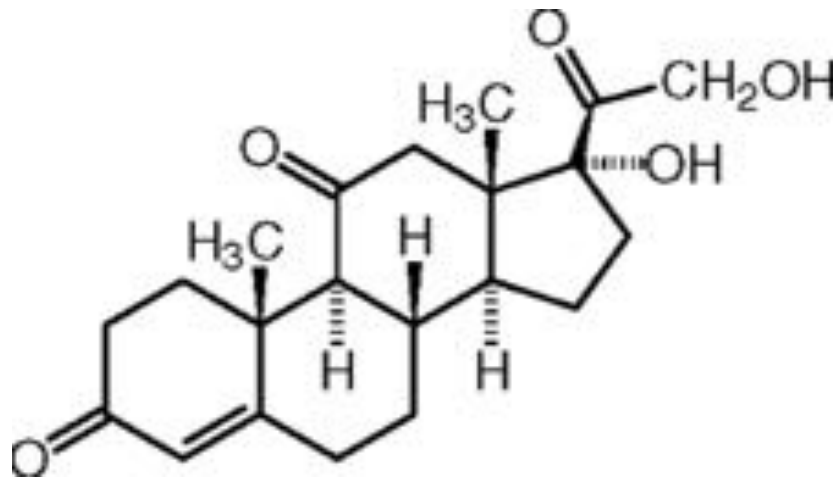


Romatizmal Hastalıklarda Biyolojik Ajanlar

Dr. Hatice Bodur

Modern Romatolojide Tedavideki Kilometre Taşları

- 1948'de glukokortikoidlerin romatoid artrit tedavisinde kullanılması



The Nobel Prize in
Physiology or Medicine
1950



Edward Calvin
Kendall



Tadeus Reichstein



Philip Showalter
Hench

Metotreksat



- 1949
- ‘Kanser hücrelerinin hızla çoğalmaları nedeniyle için folata ihtiyaçları fazladır’
- Folat inhibitörü progresyonu yavaşlatır

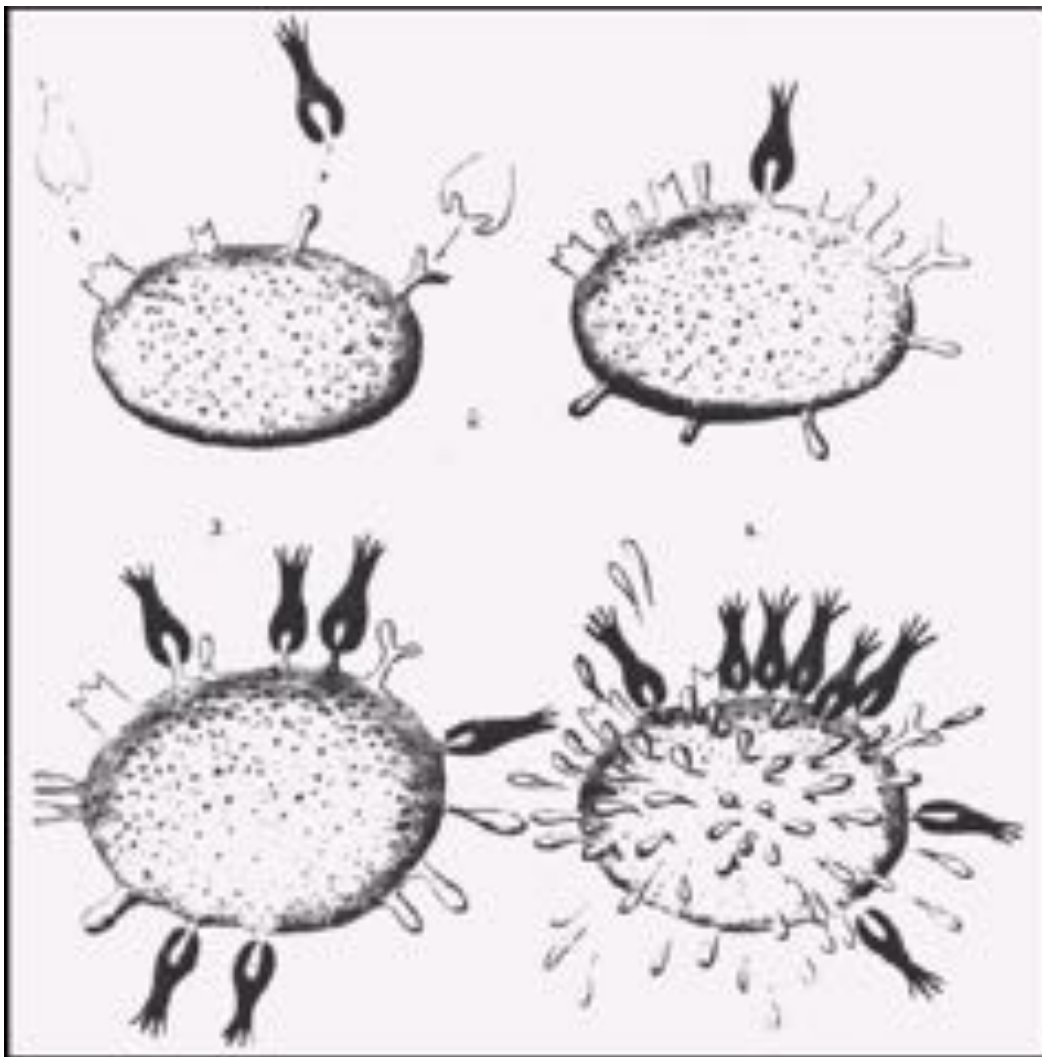
Metotreksat

- Kanserden romatolojiye geçiş ~ 20 yıl
- 1968'de dermatomyozit tedavisinde
- Ucuz, ilaç firmalarının fazla dikkatini çekmedi
- 2000'ler RA'da en çok kullanılan ilaç
- Altın standart
- Biyolojik ajanlara geçiş MTX'e bağlı



En Yeni Yaklaşımlar

- Moleküler biyolojik tekniklerle elde edilen ilaçlar
- Sitokin yapım ve üretimini etkileyen
- T hücre aktivasyonu için gerekli 'sekonder sinyali' inhibe eden
- B hücre depleksyonu yapan ajanlar
- Küçük moleküllü kinaz inhibitörleri



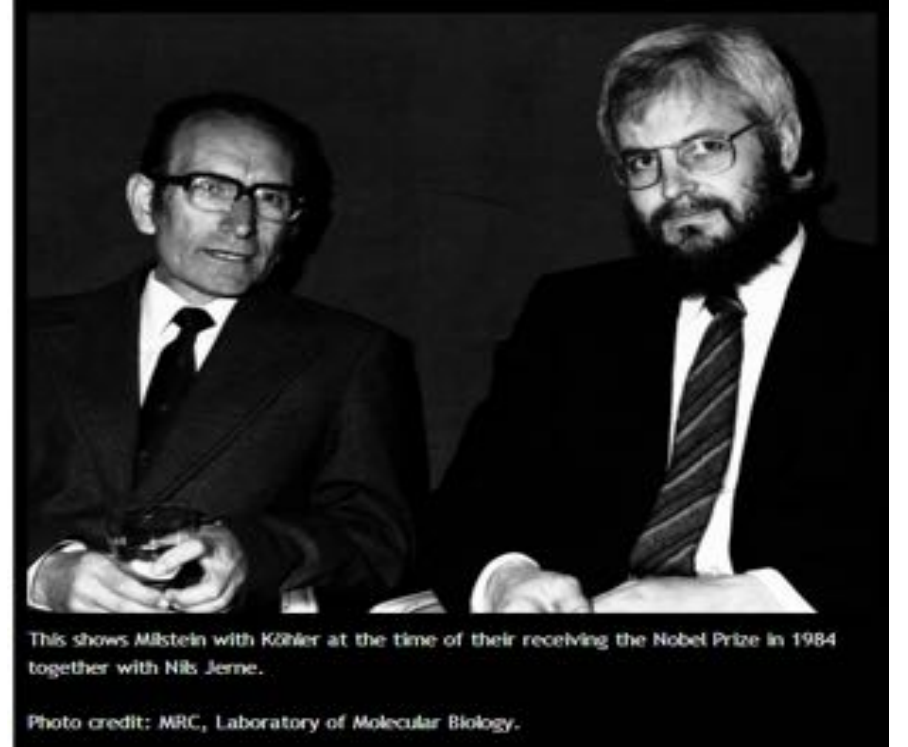
- **SIHIRLİ
KURŞUN**

1895

Paul Ehrlich, one of the pioneers of immunology at the beginning of the century, proposed the concept of receptors (which we now know as antibodies) secreted by cells of the immune system in response to foreign antigens. He foresaw their use as "magic bullets" to specifically attack a wide variety of diseases. This diagram, which is remarkably close to our present view of the formation of antibodies, comes from one of his early publications.

Şehirli Kursun

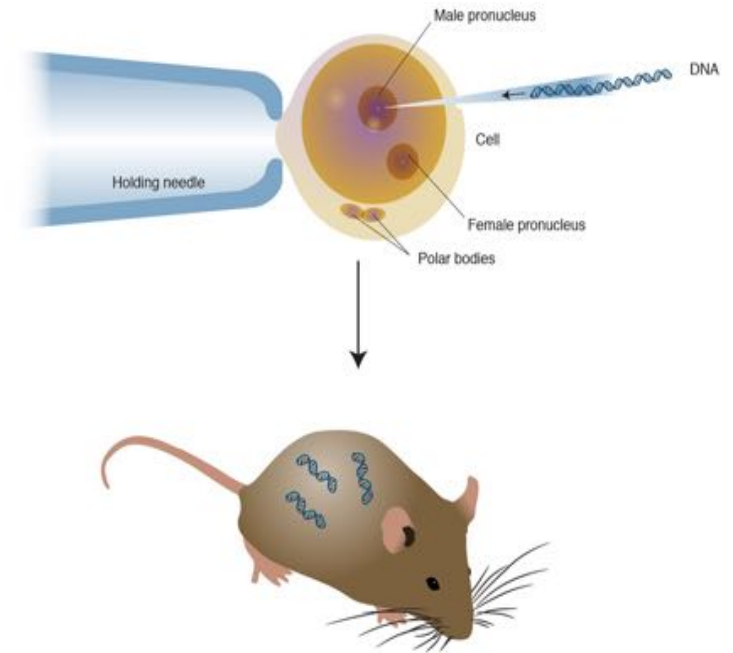
- Hastalığa Spesifik Hedefli Antikor Düşüncesini
- 1975’de Kohler ve Milstein hibridoma tekniği ile monoklonal ab üretiminde çalışmalara başladı;
“Nobel Ödülü”



- Onkoloji
- İnflamasyon
- Otoimmünite
- Hematoloji
- Osteoporoz
- Enfeksiyonlar

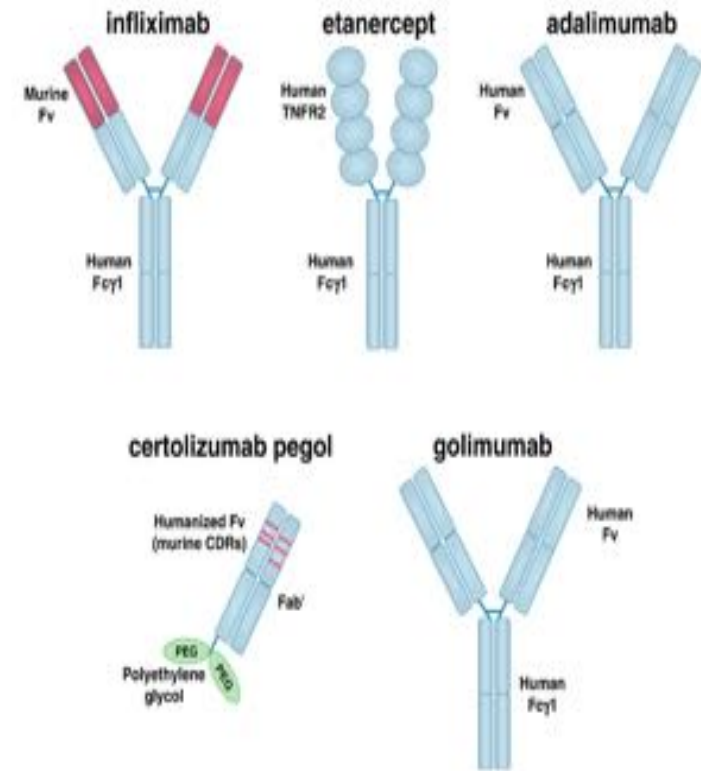
Başlangıç Anti-TNF Çalışmaları

- TNF inhibisyonu çalışmaları
- RA'da ilk RKÇ 1980-1990'lar Kennedy Enstitüsünde Feldman, Maini ark
- Anti TNF ab Ca2 infliksimab (1994)
- Terapötik bakışın değiştiği yeni bir çağ (1999)
- **Biyolojik çağı**
- **Remisyon hedefi**



TNF İnhibitörleri

- Romatoid artrit
- Ankilozan spondilit
- Psoriatik artrit
- İnflamatuvar barsak hastalığı



Ajanın İsminin Sonu

- sept insan IgG1'in Fc kısmına karşı füzyon proteinidir
- mab monoklonal antikor (mAb)
- ximab" şimerik mAb
- zumab" humanize mAb







RA Tedavisinde Kullanılan TNF İnhibitörleri

- Dünyada onaylanmış 6 adet molekül mevcut
 - Etanersept (Enbrel®), Pfizer
 - İnfliksimab (Remicade®), MSD
 - Adalimumab (Humira®), Abbott
 - Golimumab (Simponi®), MSD
 - Sertolizumab pegol (Cimzia®), UCB
 - İnfliksimab biyobenzer CTP 13 (Remsima), Celtrion

Anti-TNF Ajanlar Arası Farklılıklar

	İnfliksımab	Adalimumab	Golimumab	Etanersept	Sertolizumab
Yapı	Monoklonal antikor	Monoklonal antikor	Monoklonal antikor	P75TNFR/Fc füzyon proteini	Pegile insan Fab fragmanı
Tümüyle insan	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır
Moleküler ağırlık (kDa)	150	150	150	150	95
Yarı ömür (gün)	8-10	10- 14	12±3	3	14
Uygulama ve doz	0-2-6. hafta yüklemeyi takiben 8 haftada bir iv	2 haftada bir sc	Aylık sc	Haftalık sc	2 haftada bir sc

İmmünojenite

	Inflksimab 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 \pm 3 gün	14 gün	70 saat
Etkinliği etkileyen antikorlar	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır
İmmünojenite					

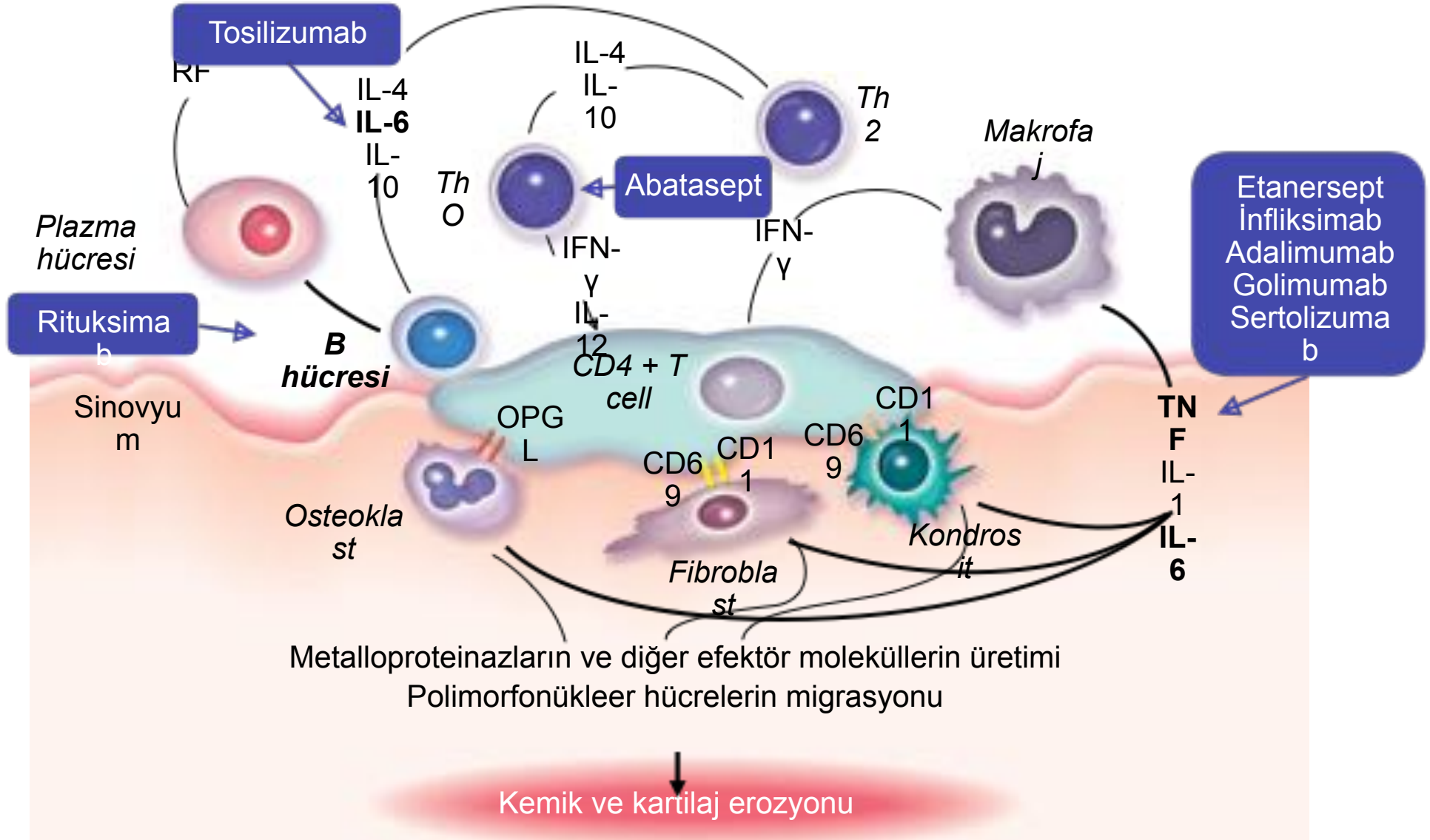
MTX İlavetine Gerek Var mı?

- ETA, ADA, SER mono veya kombine kullanılabilir
 - MTX intoleran hastalar için bir seçenek sağlar
 - **PREMIER** ADA+MTX
 - **TEMPO** ETA+MTX
 - **RAPID-2** SER+MTX
- çalışmaları kombinasyon tedavisinin üstünlüğünü göstermiştir

Granülomatöz Durumlar

- TNF granüloma formasyonunda önemli rol oynar
- Anti TNF'ler Tbc reaktivasyonuna neden olur
- Bu etki ETA ile daha azdır, granüloma oluşumunu daha az engeller
- ETA, Crohn hastalığında etkisiz
- WG ve sarkoidozda potansiyel olarak daha az etkilidir

Sitokinin Yolu



Tosilizumab

- Tosilizumab IgG1 alt sınıfına karşı humanize anti-insan IL-6 reseptor antikoruudur
- Romatoid Artrit
- Juvenil İdyopatik Artrit
- Polimyaljia Romatika
- Dev hücreli arterit



Tocilizumab

Doz ve Uygulama

- Önerilen doz: 8 mg/kg / 4 hafta**

Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalar için, infüzyon başına 800 mg'ı geçen dozlar önerilmez.

- 100 ml %0.9 NaCl içinde 1 saatte İV**

400 mg/20ml



200 mg/10ml



80 mg/4ml



Abatasept



- Abatasept rekombinant füzyon proteinidir
- T hücre aktivasyonunu önler
- RA ve JIA'de endike

Doz ve Uygulama

- 250 CC SF içersinde 30 dakika İV infüzyonla verilir.
- Vücut ağırlığına göre (10 mg/kg)
- 0, 2 ve 4. haftalarda,
daha sonra her 4 haftada bir uygulanır
- İnfüzyon öncesinde premedikasyon gerekmez



Vücut ağırlığı (kg)	Doz (mg)	Flakon sayısı
< 60 kg	500	2
60 -100 kg	750	3
>100 kg	1000	4

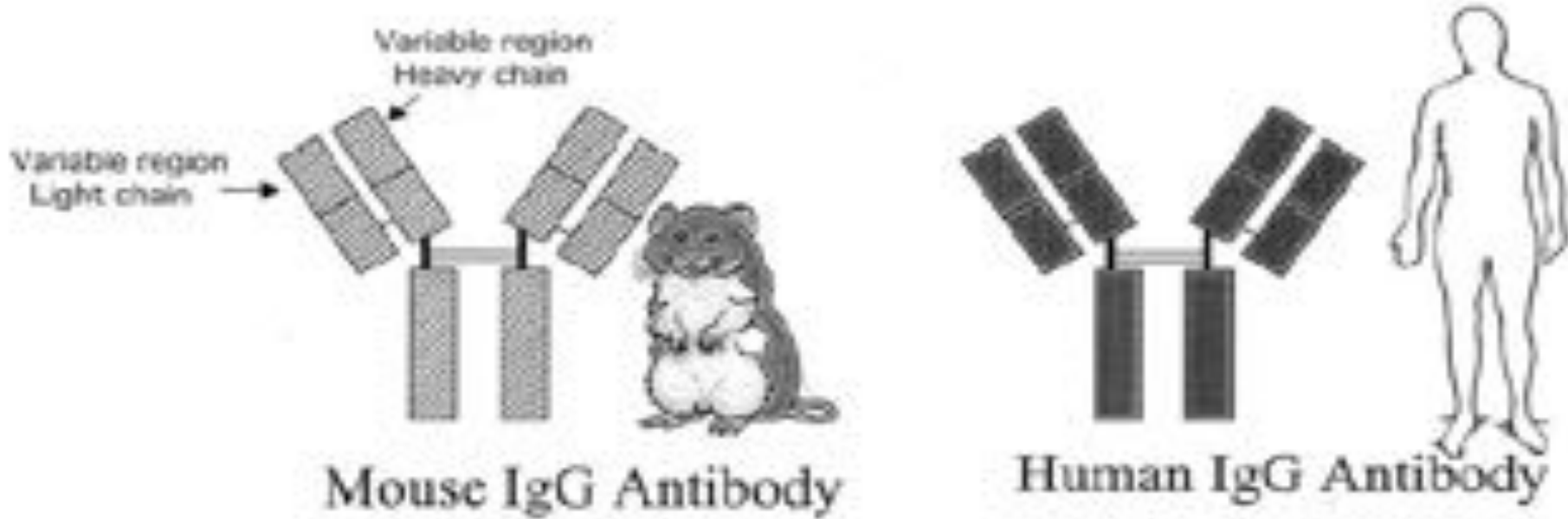
Abatacept subkutan 125 doz ve uygulama

- 125 mg'lık SC enjeksiyonlar haftada 1 kez olacak şekilde uygulanmalıdır.
- İki SC ABA uygulaması arası 4 günden daha kısa olmamalıdır.



Rituksimab

Selektif B hücre (CD20) deplezörü



Fare kaynaklı Fab;
B hc yüzeyindeki
CD20 ile bağlanır

İnsan kaynaklı Fc;
B hc deplezyonu için
hücresel mekanizmaları
harekete geçirir



Rituksimab

- Non-Hodgkin lenfoma, KLL
- Romatoid artrit (2006)
- Wegener ve diğer bazı vaskülitler (2011)
- Sistemik lupus eritematozus
- Sistemik sklerozisde kullanılmaktadır.



Bir RTX Kürü:

1. ve 15. günde uygulanan 2 İnfüzyondan oluşur.
(Her biri 1000 mg)

Premedikasyon (30dk önce)

- İV Glukokortikoid
- Analjezik/antipiretik
- Antihistaminik

1. Gün



Premedikasyon (30dk önce)

- İV Glukokortikoid
- Analjezik/antipiretik
- Antihistaminik

15. Gün



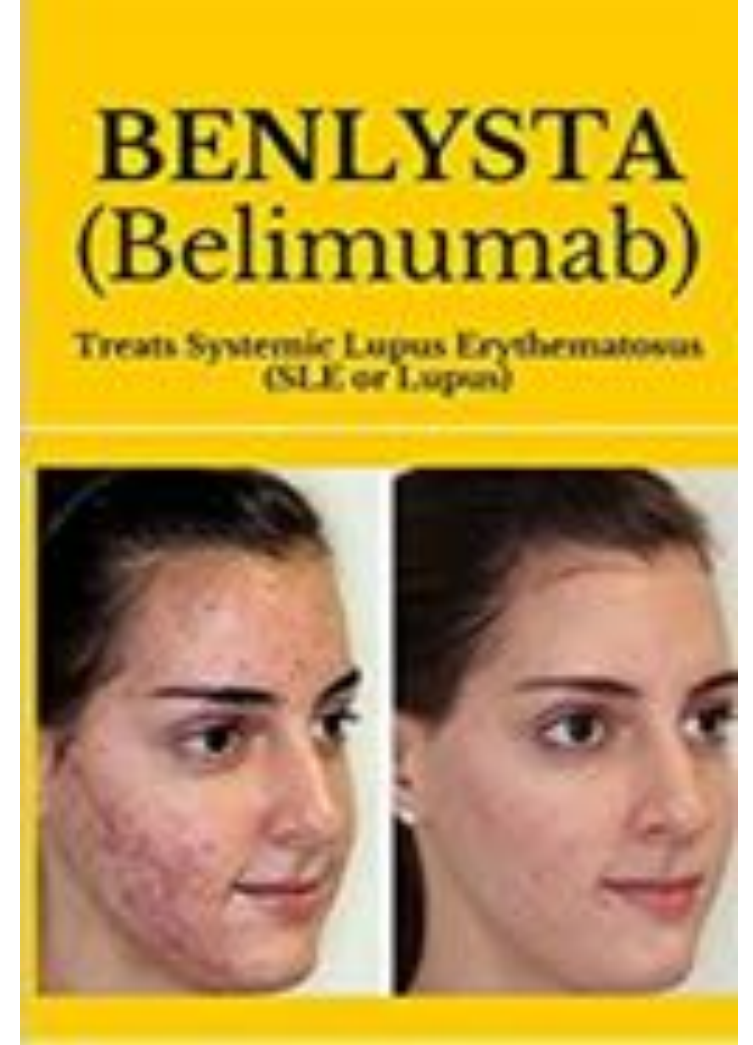
Tedavisiz 14 gün

2-4 saatte uygulama yapılmalı.
Başlangıç yavaş infüzyon sonra
doz ayarlanmalıdır.

*maksimum hız 400 mg/st'tir

Belimumab

- Anti-B lenfosit stimulatorü
- SLE'de kullanılmaktadır
- Sjögren sendromu gibi diğer bazı hastalıklarda da etkinliği çalışılmaktadır.



Terminoloji Deęiřiklięi

Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal
İlaçlar (DMARD)

Sentetik DMARD'lar
(sDMARD'lar)

Biyolojik DMARD'lar
(bDMARD'lar)

Konvansiyonel
Sentetik
(**cs** DMARD)

Hedefe Yönelik
Sentetik
(**ts**DMARD)

Orijinal
Biyolojik
(**bo** DMARD)

Biyobenzer
(**bs** DMARD)

Remisyonu Hedeflemek

“Tedavi hedefi” yaklaşımı

T2T Güncelleme

Recommendation



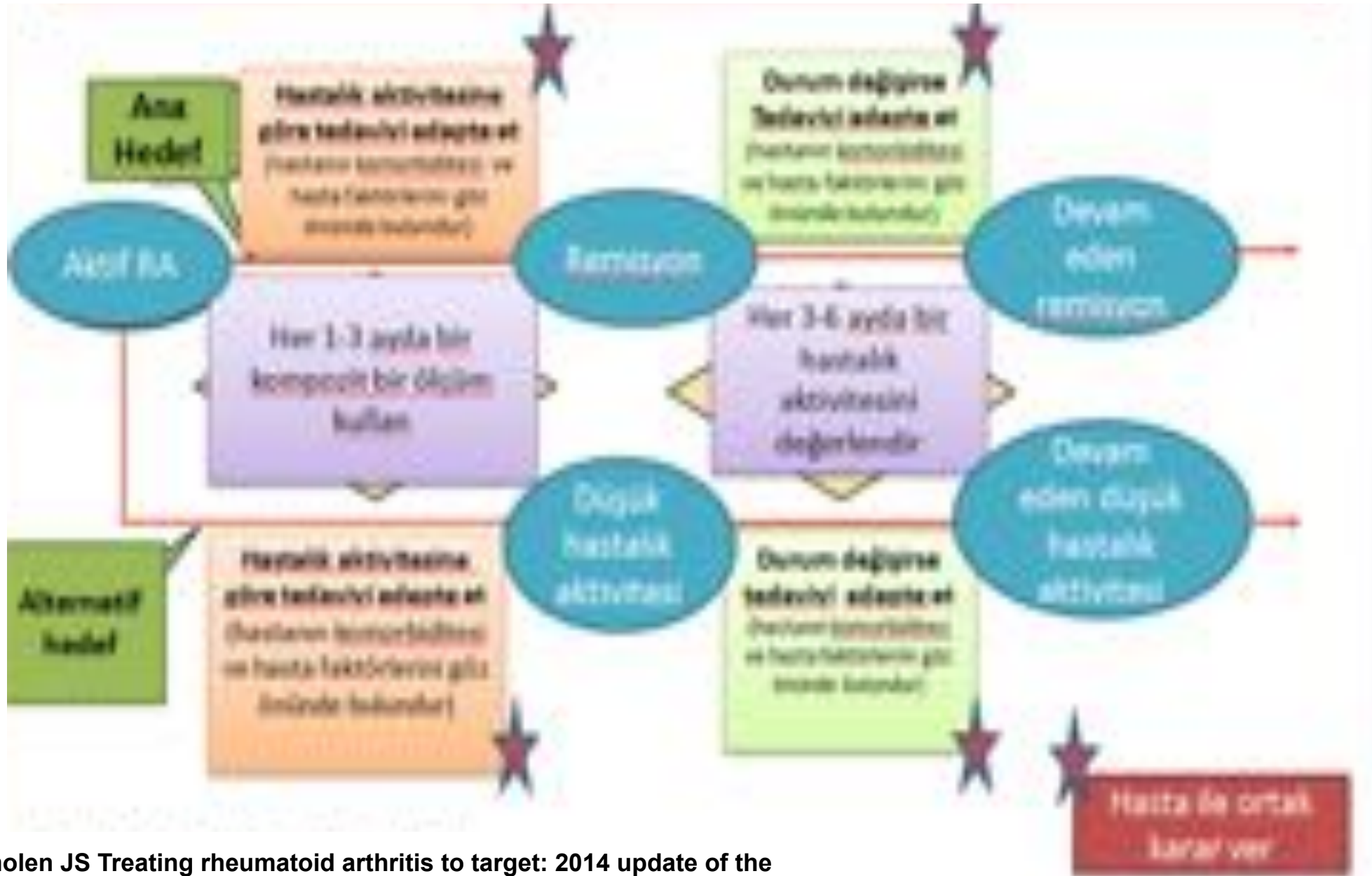
OPEN ACCESS



EXTENDED REPORT

Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force

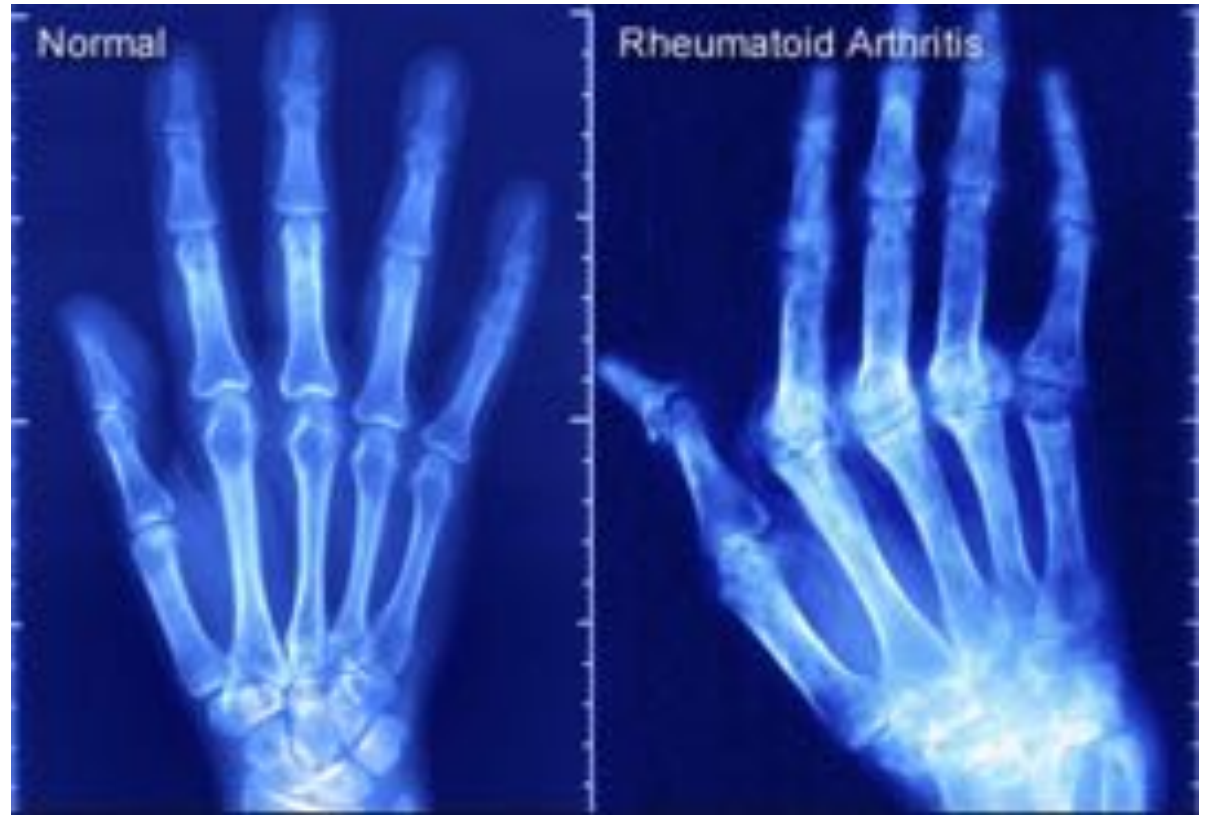
Josef S Smolen,^{1,2} Ferdinand C Breedveld,³ Gerd R Burmester,⁴ Vivian Bykerk,⁵ Maxime Dougados,⁶ Paul Emery,^{7,8} Tore K Kvien,⁹ M Victoria Navarro-Compán,⁹ Susan Oliver,¹⁰ Monika Schoels,² Marieke Scholte-Voshaar,¹¹ Tanja Stamm,¹ Michaela Stoffer,¹ Tsutomu Takeuchi,¹² Daniel Aletaha,¹ Jose Louis Andreu,¹³ Martin Aringer,¹⁴ Martin Bergman,¹⁵ Neil Betteridge,¹¹ Hars Bijlsma,¹⁶ Harald Burkhardt,¹⁷ Mario Cardiel,¹⁸ Bernard Combe,¹⁹ Patrick Durez,²⁰ Joao Eurico Fonseca,^{21,22} Alan Gibofsky,²³ Juan J Gomez-Reino,²⁴ Winfried Graninger,²⁵ Pekka Hannonen,²⁶ Boulous Haraoui,²⁷ Marios Koulourmas,¹¹ Robert Landewe,²⁸ Emilio Martin-Mola,²⁹ Peter Nash,³⁰ Mikkel Ostergaard,³¹ Andrew Östör,³² Pam Richards,¹¹ Tuulikki Sokka-Tsler,³³ Carter Thorne,³⁴ Athanasios G Tzioufas,³⁵ Ronald van Vollenhoven,²⁶ Martinus de Wit,¹¹ Desirée van der Heijde^{3,8}



Smolen JS Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis.2016 Jan;75(1):3-15.

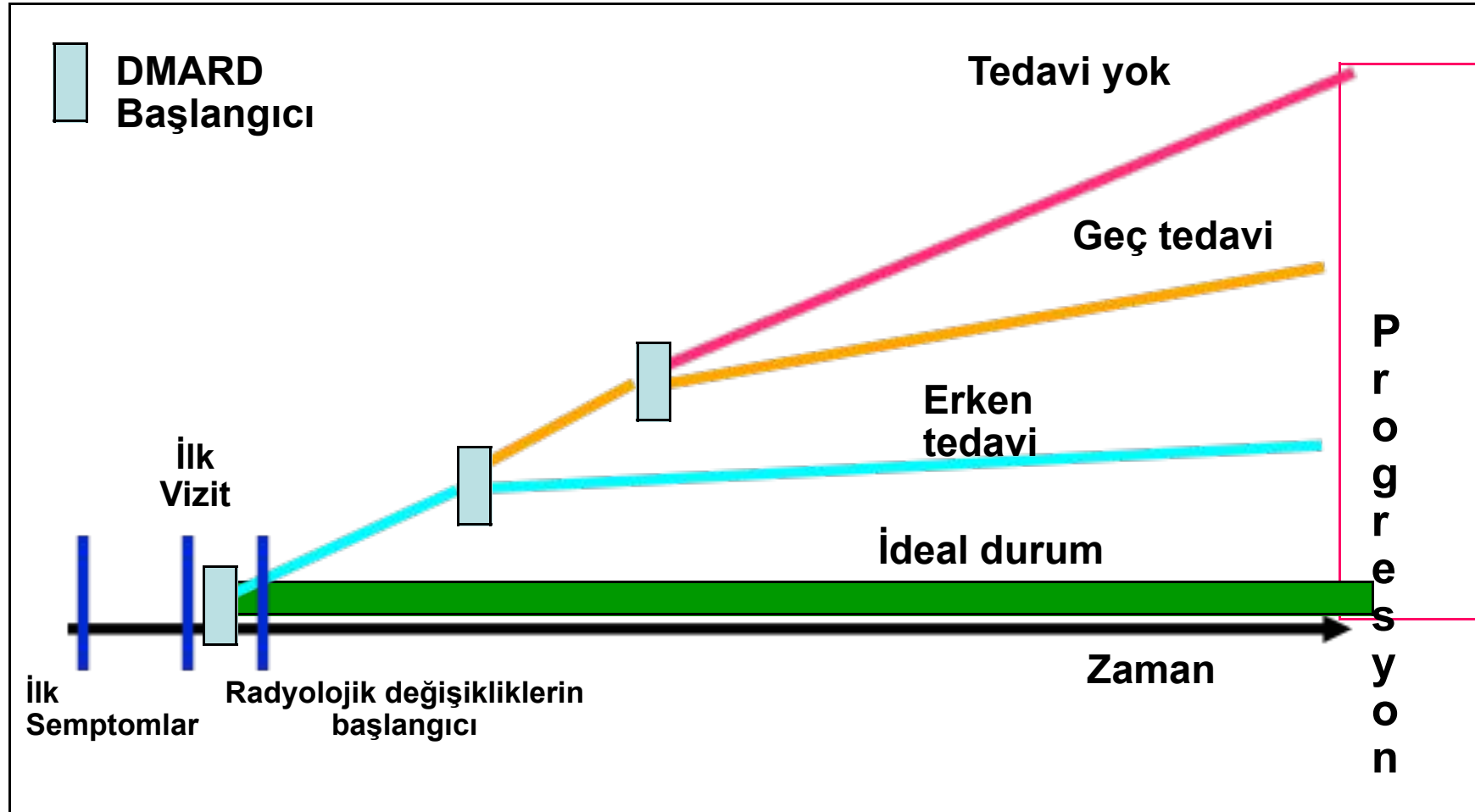
Sıkı Takip

- Tip 1 DM ve RA arasında paralellik kurulmuştur; her ikisi de otoimmündür ve yıllar içinde son-organ hasarı gelişir
- Sıkı glisemik kontrol mikrovasküler hasarı ve uzun süreli komplikasyonları azaltır
- Bu strateji RA'ya uygulanabilir mi ?
- Sinoviti azaltacak tedavi stratejisi radyografik hasarı azaltabilecektir



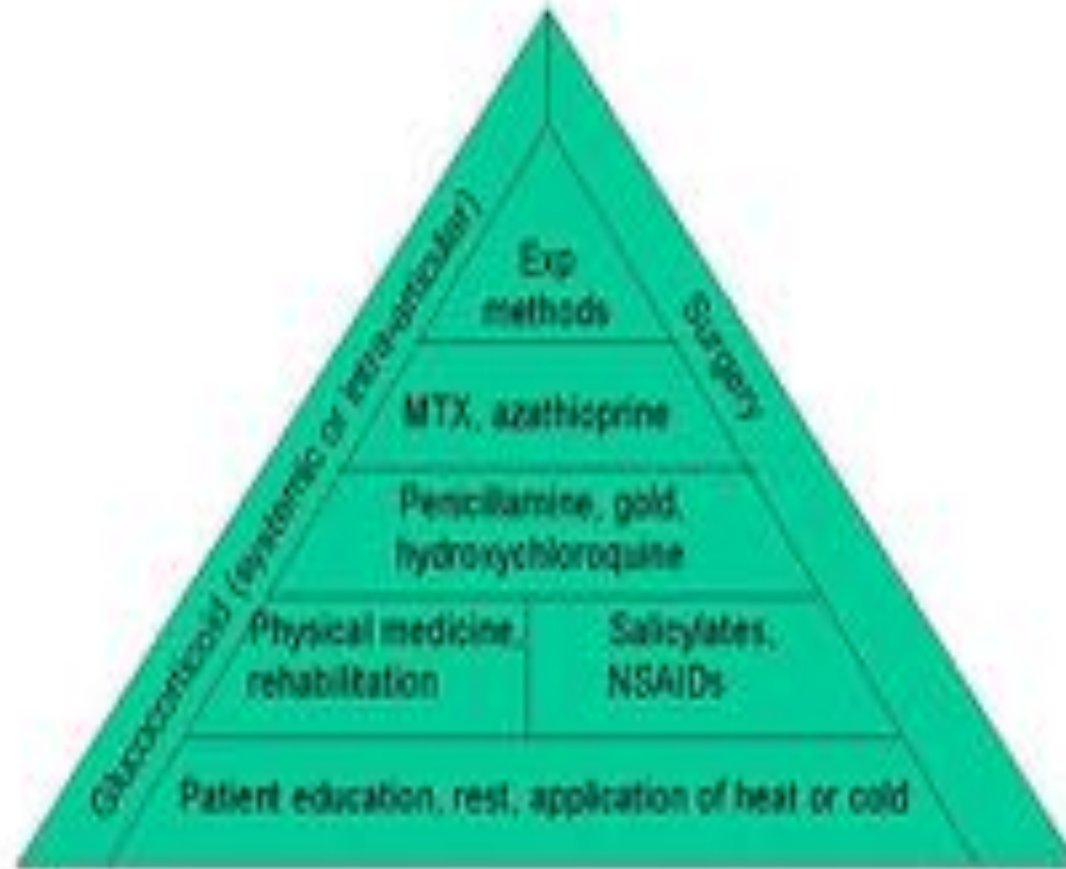


Fırsat Penceresi Kavramı



3 ay.....9 ay.....12 ay

Re-Thinking: Geleneksel Tedavi Piramidi



- Erken tanı ve tedavi vurgulanır

2010 ACR/EULAR

Diagnostik Kriterleri

≥6 = Kesin RA

EKLEM DAĞILIMI (0-5)

1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklemler sayılmadan)	2
4-10 küçük eklem (büyük eklemler sayılmadan)	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5

SEROLOJİ (0-3)

Negatif RF <u>VE</u> negatif ACPA	0
Düşük pozitif RF <u>VEYA</u> düşük pozitif ACPA	2
Yüksek pozitif RF <u>VEYA</u> yüksek pozitif ACPA	3

SEMPTOM SÜRESİ (0-1)

<6 hafta	0
≥6 hafta	1

AKUT FAZ REAKTANLARI (0-1)

Normal CRP <u>VE</u> normal ESH	0
Anormal CRP <u>VEYA</u> anormal ESH	1

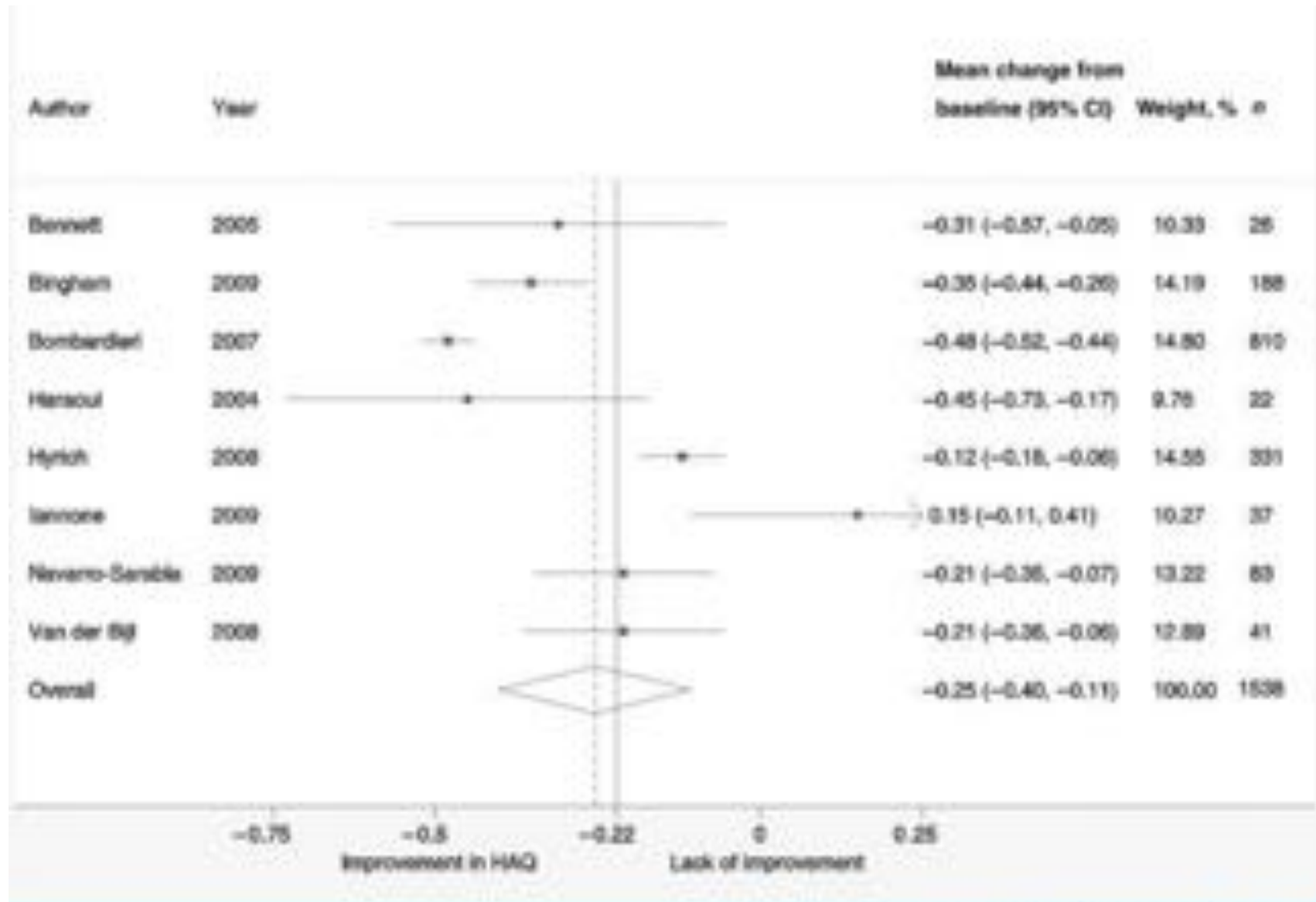
Skor <6?

Hasta kriterleri
tamamlayabilir...

→ Prospektif zamanla
(kümülatif)

Retrospektif
Geçmişe ait uygun
kayıt tutulmuşsa

Maliyet/Etkinlik



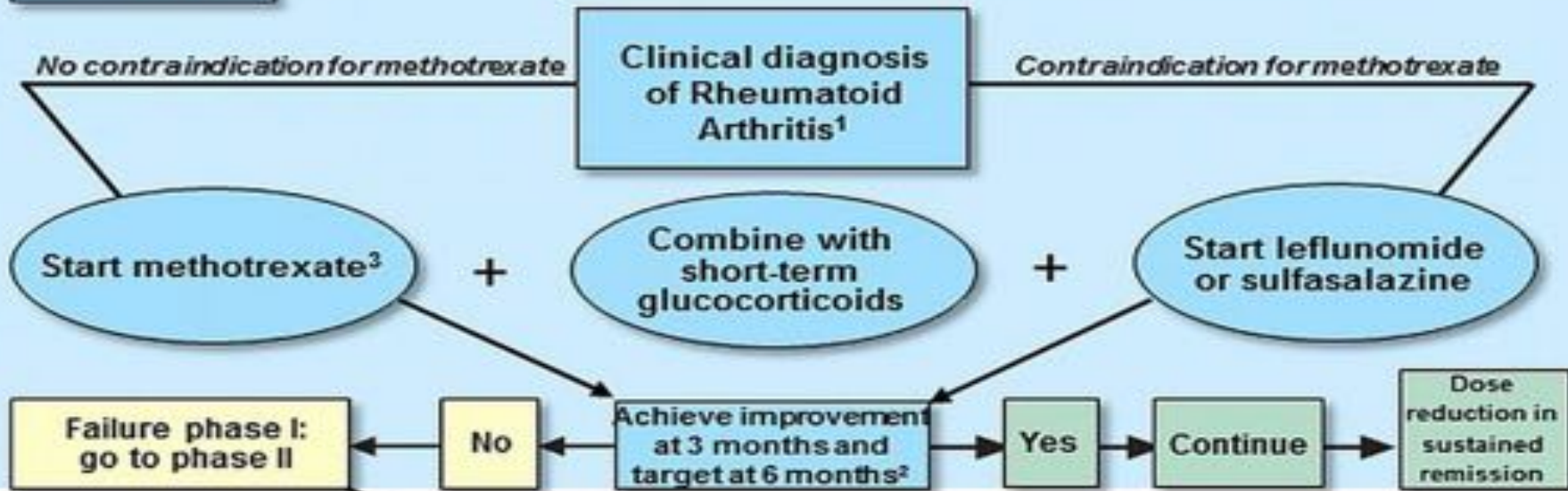
Downloaded from <http://ard.bmj.com/> on March 29, 2017 - Published by group.bmj.com

ARD Online First, published on March 17, 2017 as 10.1136/annrheumdis-2016-210715

Recommendation

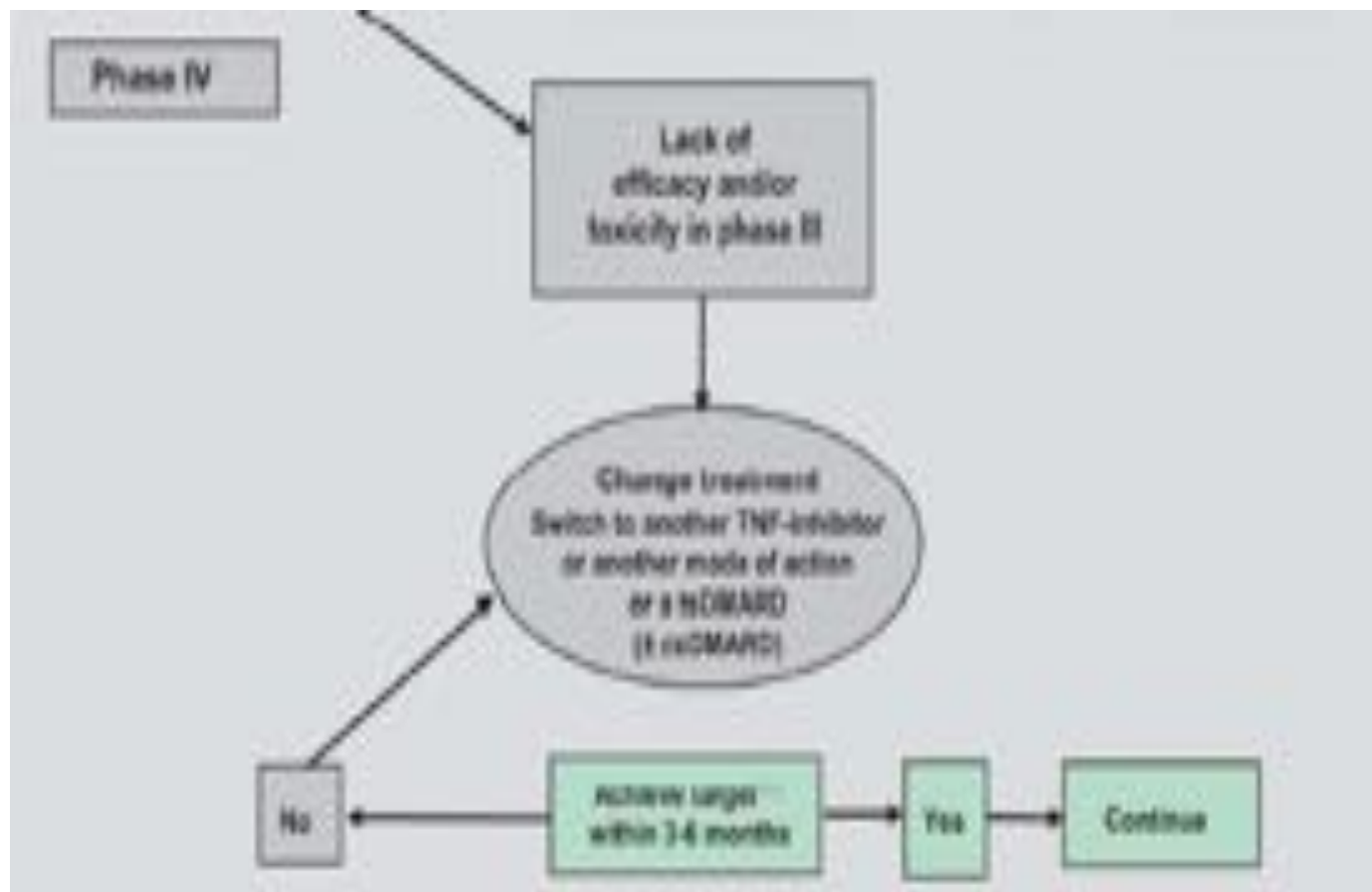
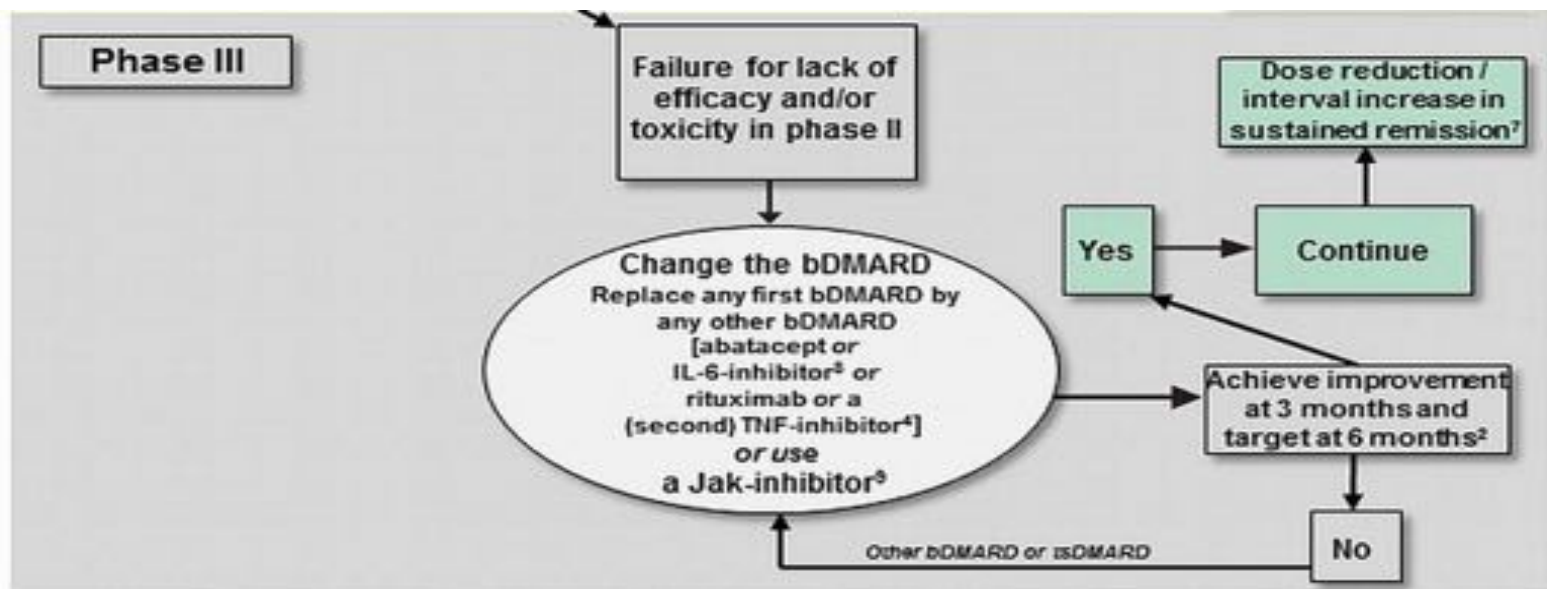
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update

Phase I



Phase II





Spondiloartrit Konsepti (SpA)

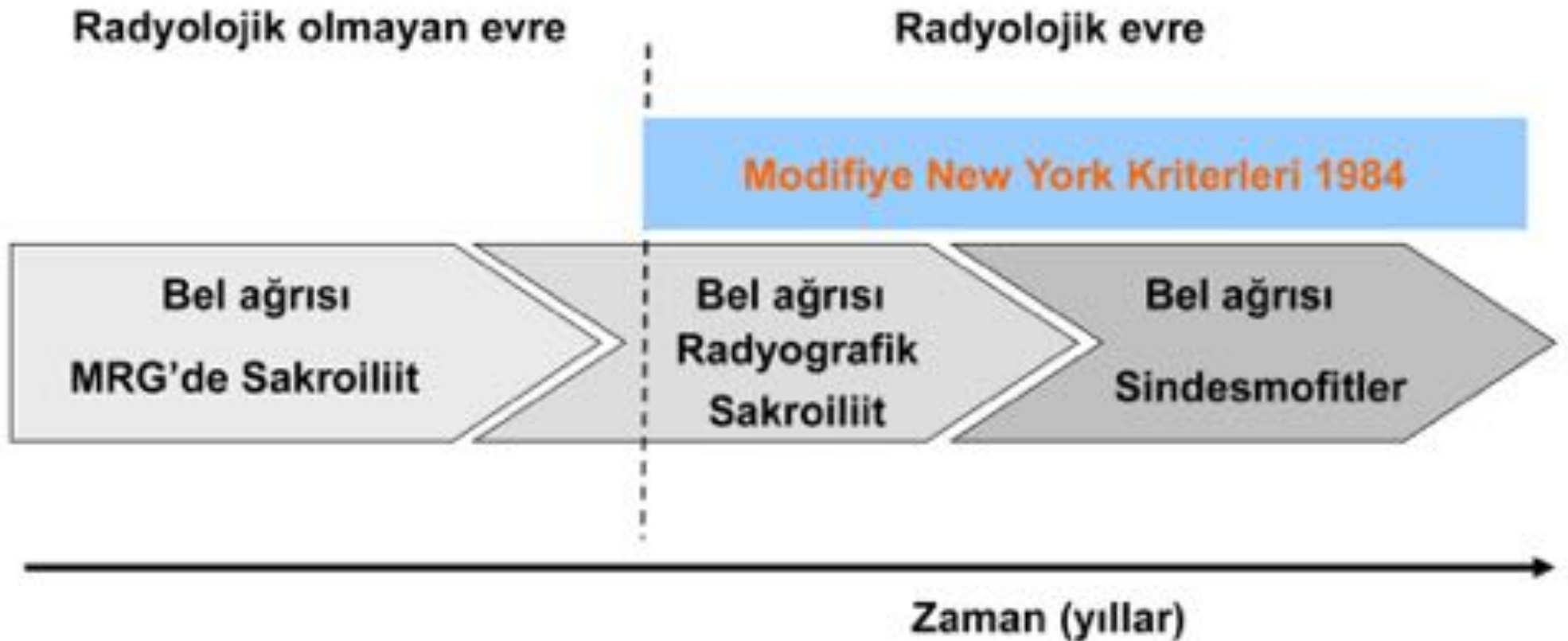


AS'in Son Safhasında Torakal ve Servikal Omurganın Şiddetli Kifozu

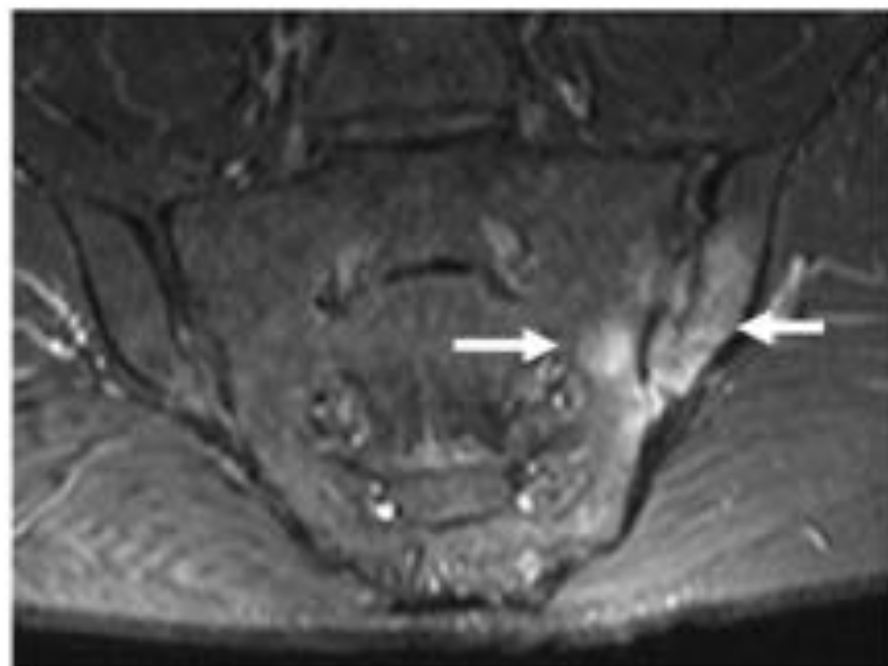


Yürürken ön cepheyi görememe
(,hasta güneşi göremez')

Aksiyal Spondiloartrit



Aksiyal Spondiloartritte MRG ve X-Ray'de Sakroiliit



Kemiksi değişiklikler olmaksızın
aktif inflamatuvar sakroiliit



Kemiksi deęişikliklerle birlikte
olan sakroiliit (evre II)

Aksiyal Spondiloartrit için (SpA) ASAS sınıflama kariterleri

Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay olan ve başlangıç yaşı <45 yaş olan hastalarda

Görüntülemelerde sakroiliit*

artı

≥ 1 SpA bulgusu#

VEYA

HLA-B27

artı

≥ 2 SpA Bulgusu#

*SpA bulguları

- İnflamatuar bel ağrısı
- artrit
- entezit (topuk)
- üveit
- daktilit
- psöriyazis
- Crohn/Kolit
- NSAİİ iyi yanıt
- SpA için aile öyküsü
- HLA-B27
- artmış CRP

*Görüntülemelerde Sakroiliit

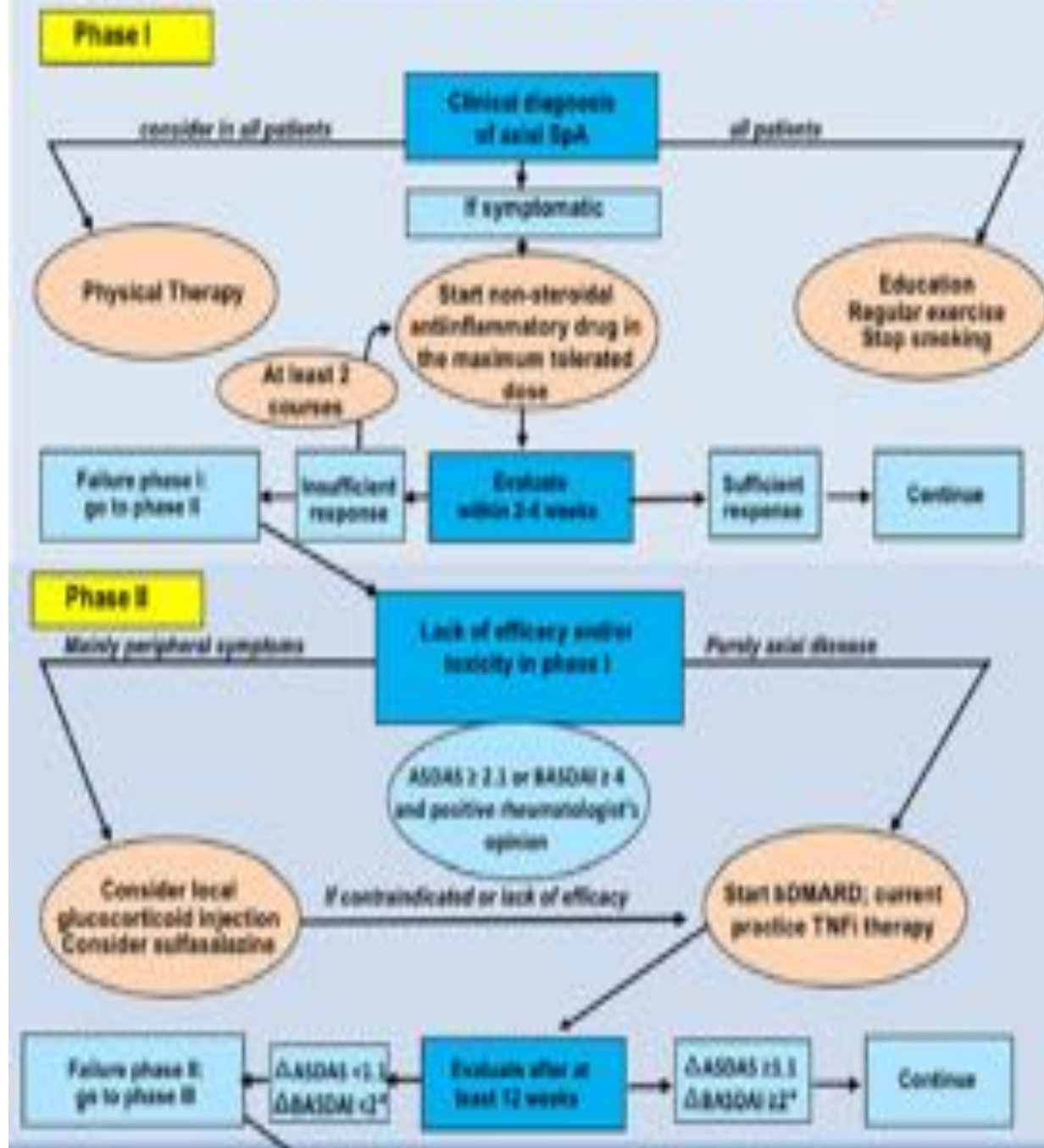
- MRG'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça fazla fikir vericidir
- Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

n=649 bel ağrılı hasta;

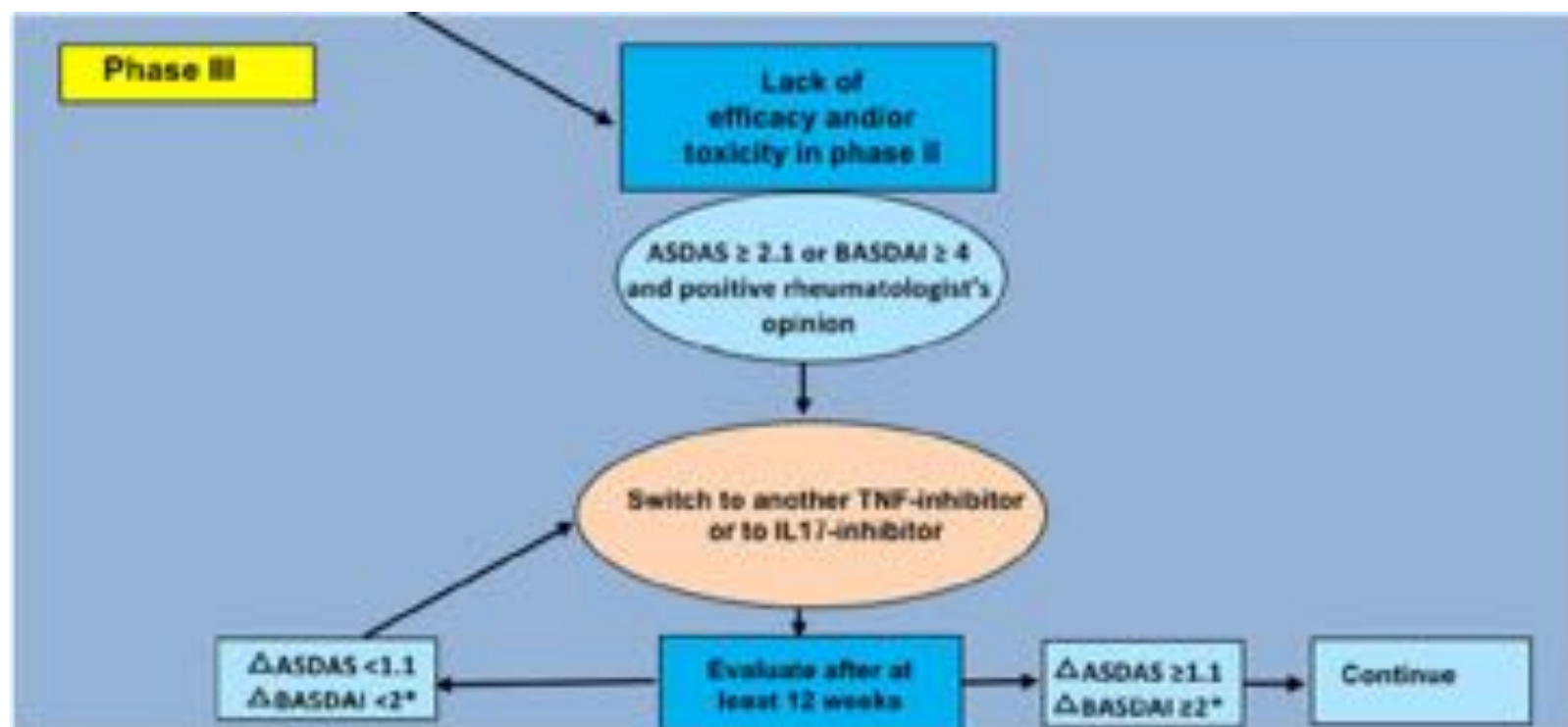
Duyarlılık: 82.9%, Özgünlük: 84.4%

Sadece görüntüleme: Duyarlılık: 66.2%, Özgünlük: 97.3%

ASAS-EULAR 2016 RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS



To cite: van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. *Ann Rheum Dis* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770



To cite: van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. *Ann Rheum Dis* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770

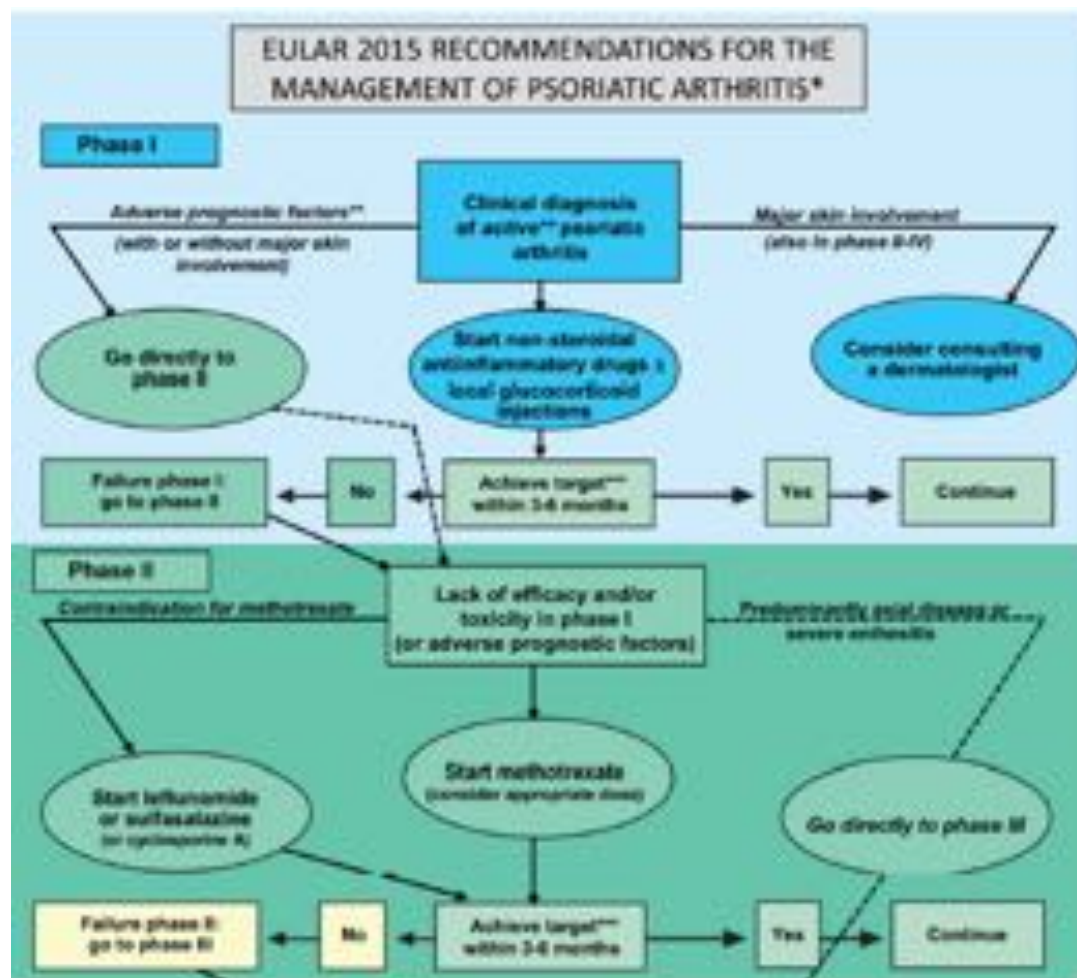
IL-17 inhibitörü

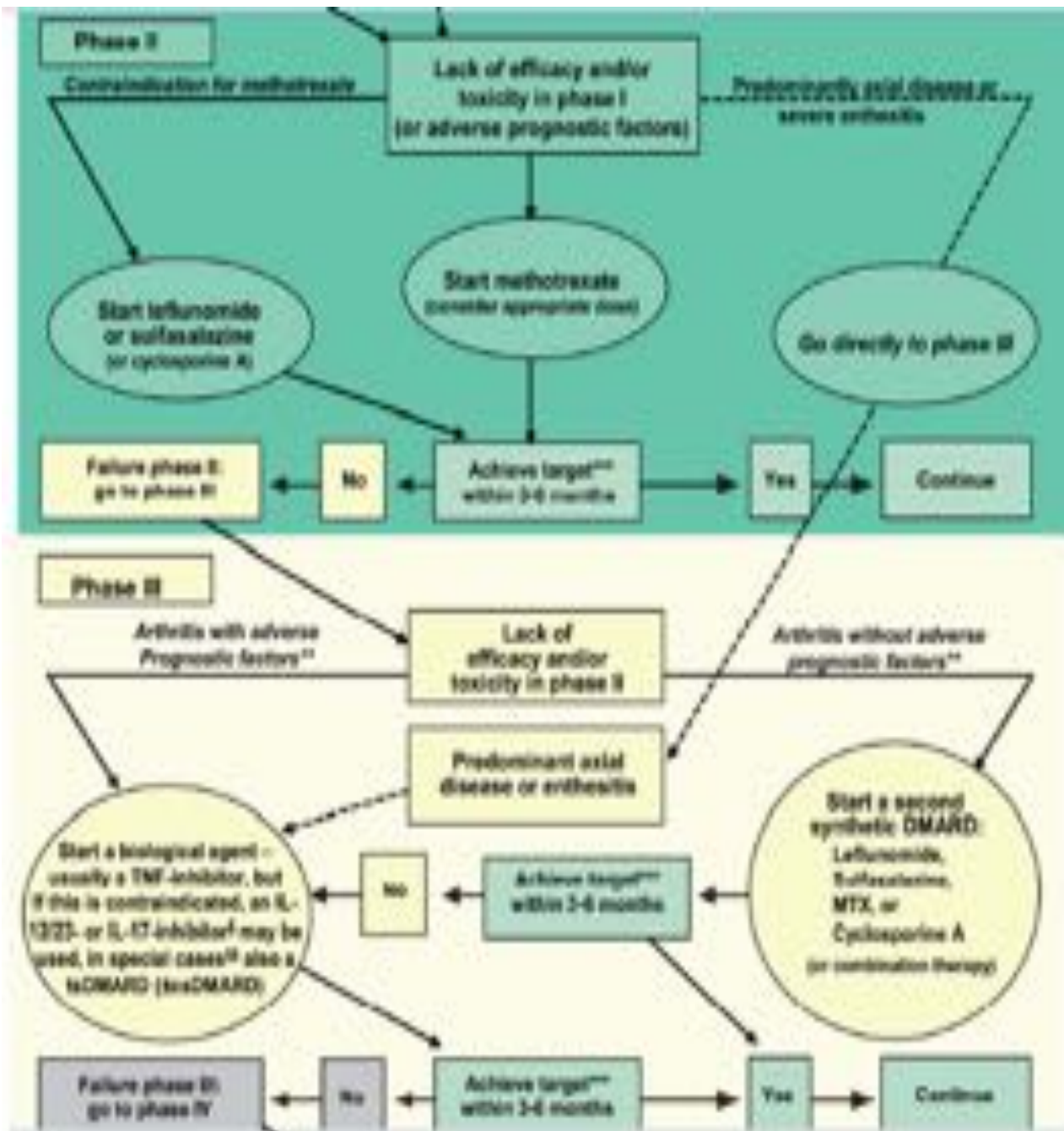
- Sekunimumab
- Iksekizumab
- AS, psoriasis, PsA'da kullanılır



European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update

To cite: Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. *Ann Rheum Dis* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337





Ustekinumab

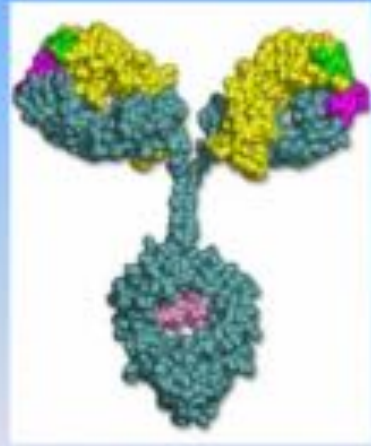
- IL12/23 inhibitörü
- Psoriasis
- Psoriatik artrit



USTEKINUMAB

Human IgG1 IL-12/23 antibody

Trade name: STELARA



IL-1 İnhibitörü

- Anakinra
- Kanakinumab
- Rilonasept
- Otoinflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkilidir
- Kanakinumab dirençli gut artritinde de yararlıdır



Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis

Sofia Ramiro,^{1,2} Cécile Gaujoux-Viala,³ Jackie L Nam,^{4,5} Josef S Smolen,^{6,7}
Maya Buch,^{4,5} Laure Gossec,⁸ Désirée van der Heijde,⁹ Kevin Winthrop,¹⁰
Robert Landewé^{1,11}

- Anti-TNF'ler yaşam kalitesini çok düzeltmekle birlikte özellikle yan etkiler konusu önem taşımaktadır. On yılı aşkındır kullanılan bu ilaçlara ait risk profili kayıt sistemlerinden risk profili anlaşılmaya başlanmıştır

To cite: Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**: 529–535.

Yan Etkiler

- Enjeksiyon yeri/ infüzyon reaksiyonları
- Nötropeni
- İnfeksiyonlar
- Demiyelinizan hastalıklar
- Kalp yetmezliği

Yan Etkiler

- Pulmoner hastalık
- Hepatotoksisite /hepatitlerde kullanım
- Otoimmünitenin indüksiyonu
- Paradoks kutanöz reaksiyonlar;psoriasis
- Maligniteler

Gözlemsel Çalışmalarda Maligniteler

All types of cancer							
Askling (2009) A&P ¹⁰	ARTIS	3 TNFi	csDMARDs	General population	TNFi vs pts starting MTX: 1.0 (0.8, 1.2); TNFi vs csDMARDs combination therapy 1.0 (0.7, 1.4)	1.1 (1.0, 1.3)	Low
Carmona (2011) Semin Arthritis Rheum ¹⁴	BIOSADASER	3 TNFi	csDMARDs	General population	0.5 (0.1, 2.5)	0.7 (0.5, 0.9)	Low
Hayes (2013) A&P ¹⁵	Claim database	3 TNFi	csDMARDs	NA	0.8 (0.6, 1.1); ever-analysis 0.9 (0.8, 1.1)	NA	Moderate
Pallavicini (2010) Autoimmunity Reviews ²⁶	LOHREN	3 TNFi	NA	General population	NA	Milan ¹ : 0.9 (0.6, 1.5); Varese 1.1 (0.6, 1.7); Solid cancer Milan: 0.7 (0.4, 1.2); Varese 0.9 (0.5, 1.5)	Moderate
Strangfeld (2010) A&P ¹⁷	RABBIT	3 TNFi + azathioprine	csDMARDs	General population	TNFi vs csDMARDs 0.7 (0.4, 1.1); ANA vs csDMARDs 1.4 (0.6, 3.5)	0.8 (0.5, 1.0)	Low
Patients with history of cancer							
Dixon (2010) A&P ¹⁸	BIRBR	3 TNFi	csDMARDs	NA	0.5 (0.1, 2.2); Censoring after 1st cancer 0.5 (0.1, 2.2)	NA	Low
Lymphoma							
Askling (2009) A&P ¹⁰	ARTIS	3 TNFi	csDMARDs	General population	1.4 (0.8, 2.1)	2.7 (1.8, 4.1)	Low
Marlette (2010) A&P ¹⁹	RATIO	3 TNFi	csDMARDs	General population	NA	2.3 (1.6, 3.3)	Low
Carmona (2011) Semin Arthritis Rheum ¹⁴	BIOSADASER	3 TNFi	csDMARDs	General population	NA	Hodgkin 5.3 (0.1, 29.5); non-Hodgkin 1.5 (0.31, 4.4)	Low
Hayes (2013) A&P ¹⁵	Claim database	3 TNFi	csDMARDs	NA	0.8 (0.3, 2.1); ever-analysis 1.3 (0.7, 2.2); any lymphoma or leukemia: 0.7 (0.3, 1.5); ever-analysis (1.0 (0.6, 1.6)	NA	Moderate
Pallavicini (2010) Autoimmunity Reviews ²⁶	LOHREN	3 TNFi	NA	General population	NA	Milan 6.0 (1.6, 15.4); Varese 5.0 (1.3, 12.7); Haematological cancer Milan 4.1 (1.3, 9.5); Varese 4.1 (1.3, 9.5)	Moderate

Gözlemsel Çalışmalarda Maligniteler

Study	Drug	Comparison	Population	HR (95% CI)	Quality
Askling (2009) ABR ¹⁰	ARTIS	3 TNFi	csDMARDs	General population TNFi vs pts starting MTX: 1.0 (0.8, 1.2); TNFi vs csDMARDs combination therapy 1.0 (0.7, 1.4)	1.1 (1.0, 1.3) Low
Carmona (2011) Semin Arthritis Rheum ¹¹	BIOSIMILAR	3 TNFi	csDMARDs	General population 0.5 (0.1, 2.5)	0.7 (0.5, 0.9) Low
Hayes (2012) ABR ¹²	Claim database	3 TNFi	csDMARDs	NA 0.8 (0.6, 1.1); ever-analysis 0.9 (0.8, 1.1)	NA Moderate
Pallavicini (2018) Autoimmunity Reviews ¹³	ICORHEN	3 TNFi	NA	General population NA	Melan: 0.9 (0.6, 1.5), Varsse 1.1 (0.6, 1.7); Solid cancer Melan: 0.7 (0.4, 1.2), Varsse 0.9 (0.5, 1.5) Moderate
Strangfeld (2010) ABR ¹⁷	RABBIT	3 TNFi + analgesics	csDMARDs	General population TNFi vs csDMARDs 0.7 (0.4, 1.1); ANA vs csDMARDs 1.4 (0.6, 3.5)	0.8 (0.5, 1.0) Low
Patients with history of cancer Dixon (2010) ABR ¹⁸	BIRBE	3 TNFi	csDMARDs	NA 0.5 (0.1, 2.2); Censoring after 1st cancer 0.5 (0.1, 2.2)	NA Low

Anti-TNF ile ksDMARD

- Tüm kanser tipleri arasında fark yok
- Lenfoma riski açısından fark yok

Anti-TNF ile genel populasyon

- Tüm kanser tipleri arasında fark yok
- Lenfoma riskinde artış (HR 2.3-5.9)

Cilt Kanseri

Table 2 Malignancies in patients on biologics (observational studies)

Study ID	Registry	Intervention	Control csDMARDs	Control general population	aHR (Intervention vs comparator/control)	aHR (intervention vs general population)	Risk of bias
Non-melanoma skin cancer							
Amari (2011) <i>Rheumatology</i> ⁴¹	Claim database	3 TNFi	csDMARDs	NA	1.4 (1.2, 1.6); TNFi vs MTX 1.4 (1.2, 1.7)	NA	Moderate
Mercer (2012) <i>ARD</i> ⁴²	BSRBR	3 TNFi	csDMARDs	General population	BCC 1.0 (0.5, 1.7), SCC 1.2 (0.4, 3.8); 1st cancer per subject BCC 0.8 (0.5, 1.5)	1.7 (1.4, 2.0)	Low
Haynes (2013) <i>A&R</i> ³⁵	Claim database	3 TNFi	csDMARDs	NA	0.8 (0.5, 1.4); ever-analysis 1.1 (0.8, 1.5)	NA	Moderate
Melanoma							
Raaschou (2013) <i>BMJ</i> ⁴³	ARTIS	5 TNFi	csDMARDs	NA	1.5 (1.0, 2.2)	NA	Low

Anti-TNF ile ksDMARD

- Non-melanom cilt kanseri fark yok
- Melanom riski Anti-TNF daha fazla (HR 1.5)

Anti-TNF ile genel populasyon

- Non melanom cilt kanser riskinde artış var (HR 1.7)

Ciddi Enfeksiyonlar

Table 1 Serious infections in patients on biologics (observational studies)

Study ID	Registry	Intervention	Control	aHR (intervention vs comparator/control)	Risk of bias
Serious infections					
Galloway (2011) Rheumatology [a] ¹¹	ESRBR	3 TNFi	oDMARDs	1.2 (1.1, 1.5)	Low
Greenberg (2010) ARD ¹²	CORRONA	3 TNFi+MTX	MTX	1.1 (1.0, 1.3)	Low
Grijak (2011) JAMA ¹³	Claim database	3 TNFi	oDMARDs	1.1 (0.9, 1.2)	Moderate
Grijak (2010) Rheumatology ¹⁴	Claim database	3 TNFi	MTX	1.3 (0.8, 2.2)	Moderate
Komano (2011) J Rheum ¹⁵	REAL	3 TNFi	oDMARDs	1.1 (0.8, 1.5)	Moderate
Sakai (2012) ACER ¹⁶	REAL	3 TNFi	oDMARDs	1.1 (0.8, 1.5)	Moderate
Strangfeld (2011) ARD ¹⁷	RABBIT	3 TNFi	oDMARDs	1.1 (0.8, 1.5)	Moderate
Lane (2011) Medicine (Baltimore) ¹⁸	Claim database	3 TNFi	oDMARDs	1.1 (0.8, 1.5)	Moderate
Galloway (2011) Rheumatology [a] ¹⁹	ESRBR	3 TNFi	oDMARDs	1.2 (1.1, 1.5)	Low
Herpes zoster					
Galloway (2013) ARD ²⁰	ESRBR	3 TNFi	oDMARDs	1.1 (0.8, 1.5)	Moderate
McDonald (2008) Clin Inf Diseases ²¹	Claim Database	3 TNFi	oDMARDs	1.1 (0.8, 1.5)	Moderate
Strangfeld (2009) JAMA ²²	RABBIT	3 TNFi	oDMARDs	1.1 (0.8, 1.5)	Moderate
Garcia-Daval (2010) ARD ²³	BIOBADAGER	3 TNFi	oDMARDs	1.1 (0.8, 1.5)	Moderate
Winthrop (2013) JAMA ²⁴	Claim Database	3 TNFi	oDMARDs	1.1 (0.8, 1.5)	Moderate
Tuberculosis					
Dixon (2010) ARD [a] ²⁵	ESRBR	3 TNFi	oDMARDs	1.1 (0.8, 1.5)	Moderate
Tan (2010) Clin Exp Rheumatol ²⁶	Hong Kong Cohort	3 TNFi	oDMARDs	1.1 (0.8, 1.5)	Moderate
Other					
Tubach (2009) ABR ²⁷	RATIO	3 TNFi	oDMARDs	1.1 (0.8, 1.5)	Moderate
Winthrop ARD ²⁸	Claim database	3 TNFi	oDMARDs	1.1 (0.8, 1.5)	Moderate

- Konvansiyonel DMARD'lara göre ciddi enfeksiyon riskinde anlamlı artış (HR1.1-1.8)
- Genel popülasyona göre TB riskinde anlamlı artış (SIR 12-35) (Mab'larda daha fazla)
- Herpes zoster enfeksiyonlarında artış çelişkili (risk artışı göz ardı edilmemeli)
- Septik artrit riskinde artış

Biyolojik Tedavi Öncesi

- Latent Tbc taraması
- Hepatit paneli
- Kalp yetmezliği
- Malignite öyküsü
- Otoimmün hastalık varlığı
- Aktif enfeksiyon varlığı

2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

JASVINDER A. SINGH,¹ KENNETH G. SAAG,¹ S. LOUIS BRIDGES JR.,¹ ELIE A. AKL,²
RAVEENDHARA R. BANNURU,³ MATTHEW C. SULLIVAN,³ ELIZAVETA VAYSBROT,³
CHRISTINE MCNAUGHTON,³ MIKALA OSANI,³ ROBERT H. SHMERLING,⁴ JEFFREY R. CURTIS,¹
DANIEL E. FURST,⁵ DEBORAH PARKS,⁶ ARTHUR KAVANAUGH,⁷ JAMES O'DELL,⁸ CHARLES KING,⁸
AMYE LEONG,¹⁰ ERIC L. MATTESON,¹¹ JOHN T. SCHOUSBOE,¹² BARBARA DREVLOW,¹³
SETH GINSBERG,¹⁴ JAMES GROBER,¹³ E. WILLIAM ST. CLAIR,¹⁵ ELIZABETH TINDALL,¹⁶
AMY S. MILLER,¹⁷ AND TIMOTHY MCALINDON³

Yüksek riskli durumlarda öneriler

Konjestif kalp yetmezliği (KKY)

KKY varsa	TNF i kullanmaktansa DMARD kombinasyonu veya non TNF biyolojikleri veya tofacitinibi tercih et	Orta-çok düşük
TNFi kullanılırken KKY kötüleşirse	TNFi kullanmaktansa DMARD kombinasyonu veya non TNF biyolojikleri veya tofacitinibi tercih et	Çok düşük

Yüksek riskli durumlarda öneriler

Tedavi edilmiş/ edilmemiş malignite öyküsü

Önceden tedavi edilmiş veya tedavi edilmemiş cilt kanseri (melanom veya non-melanom)	Biyolojikler ve Tofacitinib yerine DMARD'ları kullan	Çok düşük
Önceden tedavi edilmiş lenfoproliferatif hastalık	TNFi yerine Rituksimab kullan	Çok düşük

Yüksek riskli durumlarda öneriler

Tedavi edilmiş /edilmemiş malignite öyküsü

Önceden tedavi edilmiş lenfoproliferatif hastalık	TNFi yerine DMARD kombinasyonu veya abatacept veya tocilizumab kullan	Çok düşük
Önceden tedavi edilmiş solid organ malignitesi	Bu durumda olmayan hastalarla aynı öneriler	Çok düşük

Yüksek riskli durumlarda öneriler

Hepatit enfeksiyonları

Aktif hepatit B enfeksiyonu ve verilen/verilmiş etkili anti-viral tedavi	Bu durumda olmayan hastalarla aynı öneriler	Çok düşük
Hepatit C enfeksiyonu ve etkili anti-viral tedavi almış veya almakta olan	Bu durumda olmayan hastalarla aynı öneriler	Çok düşük
Hepatit C enfeksiyonu ve etkili anti-viral tedavi almayan veya gerek duyulmayan	TNFİ yerine DMARD'ları kullan	Çok düşük

Arthritis & Rheumatology 2016; 68(1):1-26

Yüksek riskli durumlarda öneriler

Önceden geçirilmiş ciddi infeksiyonlar

Önceden geçirilmiş ciddi infeksiyon	TNFi yerine DMARD kombinasyonu kullan TNFi yerine abatacept kullan	Çok düşük
-------------------------------------	---	-----------

Aşılama önerileri

	Cansız aşılar			Rekombine aşı	Canlı attenuue aşı
	Pnömomokok	İnfluenza (IM)	Hepatit B	Human papilloma	Herpes zoster
DMARD monoterapi	Tedavi sırasında				
	✓	✓	✓	✓	✓
DMARD kombine terapi	✓	✓	✓	✓	✓
TNFi biyolojikler	✓	✓	✓	✓	Önerilmez
Non-TNF biyolojikler	✓	✓	✓	✓	Önerilmez

**The unmet need in rheumatology:
reports from the Targeted Therapies meeting 2016**

K.L. Winthrop¹, V. Strand², D. Van der Heijde³, P. Mease⁴, M.K. Crow⁵, M. Weinblatt⁶,
J. Bathon⁷, M.H. Buch⁸, G.R. Burmester⁹, M. Dougados¹⁰, J. Kay¹¹, X. Mariette¹²,
F.C. Breedveld¹³, J.R. Kalden¹⁴, J.S. Smolen¹⁵, D.E. Furst¹⁶

*Clin Exp Rheumatol 2016; 34 (Suppl. 98):
S69-S76.*

- RA, SpA, SLE, SpA, KDH (Sjögren sendromu, Sistemik skleroz, Behçet hastalığı, miyozit, vaskülit, IgG4 sendromu)
- RA'da remisyon oranı %30