

Romatizmal Hastalıklarda Anti-TNF İlaç Kullanımı

THE USE OF ANTI-TNF DRUGS IN RHEUMATIC DISORDERS: MEDICAL EDUCATION

Dr. Salih PAY^a

^aRomatoloji BD, GATA, ANKARA

Özet

TNF- α , romatoid artrit (RA) ve diğer birçok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. Son yıllarda TNF- α 'nın biyolojik aktivitelerini antagonize eden anti-TNF ilaçlar romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla dünyada ve ülkemizde kullanıma girmiş 3 adet anti-TNF ilaç bulunmaktadır. Bunlardan etanercept (Enbrel) dimerik TNF reseptörü, infliksimab (Remicade) %75 insan %25 sıçan ve adalimumab (Humira) ise %100 insan monoklonal antikorlardır. Türkiyede bu ilaçlardan infliksimab RA, ankilozan spondilit, psöriatik artrit ve Crohn hastalığı, etanercept RA, ankilozan spondilit, psöriazis, psöriatik artrit, juvenil kronik artrit ve adalimumab ise sadece RA için ruhsatlanmış durumdadır. Bu üç anti-TNF ilaç genel anlamda antiinflamatuvar etkilerini TNF- α 'yı antagonize ederek göstermelerine karşın, kimyasal yapıları ve fizyolojik özelliklerine bağlı olarak immün sistem ve inflamasyon üzerinde farklı etkileri de vardır. Bu farklı etkinlik bu ilaçların hem klinik endikasyonlarını hem de yan etki profillerini belirlemektedir. Diğer tüm ilaçlarda olduğu gibi bu ajanlarda da etkinliğin yanı sıra yan etkiler de önemli bir konudur.

Anahtar Kelimeler: Etanercept, infliksimab, adalimumab

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:430-440

Abstract

TNF- α is a proinflammatory cytokine, which plays a crucial role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and a number of other inflammatory diseases. Recently, anti-TNF drugs, which antagonize the biological activity of TNF- α have started to be used in the treatment of rheumatological disorders. There are 3 anti-TNF drugs currently used in our country and throughout the world for this purpose. Of those, etanercept (Enbrel®) is a dimeric TNF receptor, and infliximab (Remicade®) and adalimumab (Humira®) are human-murine chimeric (75% human and 25% murine) and human monoclonal antibodies, respectively. In Turkey, infliximab was licensed for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and Crohn's disease, etanercept for rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriasis, psoriatic arthritis and juvenile idiopathic arthritis and adalimumab only for rheumatoid arthritis. Although their anti-inflammatory activities are dependent on the blockade of TNF- α , they have different effects on the immune system and inflammation due to their different structures and physiological features, which determine both their clinical indications and side effects. As in all other drugs, side effects as well as clinical activity are very crucial issues.

Key Words: TNFR-Fc fusion protein, infliximab, adalimumab

Anti-TNF ilaçlar RA klinik bulgu ve semptomlarının etkili bir şekilde baskılanmasında, sakatlığın önlenmesinde, yaşam kalitesinin artırılmasında, eklem harabiyetinin önlenmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Günümüzde anti-TNF ilaçlar RA dışındaki romatizmal hastalıklarda da kullanılmaktadır. Bu ilaçların klinik endikasyonlarını genişletmeye yönelik çalışma-

lar hızla devam etmektedir. Diğer tüm ilaçlarda olduğu gibi bu ajanlarda da etkinliğin yanı sıra yan etkiler açısından güvenilirlik önemli bir konudur. Anti-TNF ilaçların yan etkilerini enfeksiyonlar (genel ve fırsatçı), enfeksiyon dışı bulgular (demyelinizan hastalık, lupus-benzeri klinik tablo, konjestif kalp yetmezliği, lenfoma gibi maligniteler...) olmak üzere 2'ye ayırabiliriz. Bu yazıda, anti-TNF ilaçların etki mekanizmaları, romatolojide kullanım alanları ve yan etki profilleri özetlenmeye çalışılacaktır.

Geliş Tarihi/Received: 23.02.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.04.2006

Bu çalışma Wyeth firması tarafından koşulsuz desteklenmiştir.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Salih PAY
GATA, ANKARA
Romatoloji BD, ANKARA
salihp@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Anti-TNF İlaçların Etki Mekanizmaları

Anti-TNF monoklonal antikorlar (infliksimab, adalimumab) ve solubl TNF reseptörleri (etaner-

sept, onersept ve lenersept) hem solubl hem de membrana bağlı TNF'leri bağlamaları ve böylece onların fonksiyonlarını bloke etmelerine karşın etki mekanizmaları açısından aralarında önemli farklar olduğu gösterilmiştir.

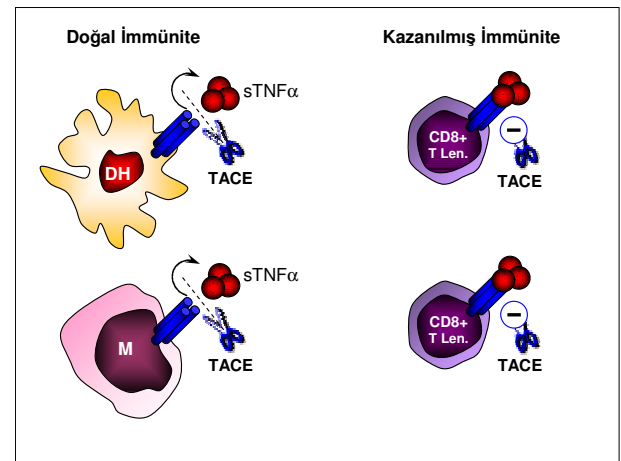
Örneğin, anti-TNF monoklonal antikorlar sadece TNF- α 'yı bağladığı için TNF- α ve ona bağlı sitokinlerin aktivitelerini baskırlar. Solubl reseptörler ise TNF- α 'nın yanı sıra makrofajlar ve T hücrelerinden salgılanan lenfotoksin- α (LT- α) veya eski adıyla TNF- β 'yı da bağlarlar. Olasılıkla LT- α 'nın majör rol oynadığı bilinen juvenil idiyopatik artrit (JİA) tedavisinde etanerseptin etkili olmasında bu özellik önemlidir.

Diğer bir fark, anti-TNF monoklonal antikorlar TNF- α 'nın hem TNFR1 (55 kDa; p55) hem de TNFR2 (75 kDa; p75) reseptörüne bağlanmasını önleyerek her iki reseptöründe fonksiyonunu bloke etmektedir. Solubl reseptörler ise sadece bir reseptörün özelliklerine sahip olacak şekilde üretilmektedir (etanersept TNF p75, lenersept ise TNF p55 reseptörü gibi). Olasılıkla bu iki reseptörün immün sistemdeki fonksiyonları farklıdır. Etanerseptin RA'da etkili olmasına karşın lenerseptin etkili bulunmaması bu varsayımı destekler niteliktedir.

Diğer önemli bir unsurda, bu ilaçların membrana bağlı TNF'lere bağlanmada ve buna bağlı gelişen reaksiyonlarda farklılıklar olmasıdır. İmmün yanıt ve sitokin biyolojisini anlamakta reversibl ve irreversibl etki kavramları önemlidir. Hücre dışı mesafede olan bir TNF- α 'nın solubl reseptör veya monoklonal antikorlar ile bağlanması için affinitenin, IgG tipinin, solubl reseptörlerin p75 veya p55 olmasının önemi yoktur. Membrana bağlı TNF- α ile bağlanma ise farklıdır. Membrana bağlı TNF- α tam olarak aktif formda bir sitokindir. Prokürsör TNF- α , metalloproteaz "TNF- α Converting Enzyme (TACE)" tarafından parçalanır ve TNF- α olarak ortama salınır.¹ TACE makrofaj ve dentritik hücrelerde eksprese olan bir enzimdir ve çok çeşitli mekanizmalarla aktive olmaktadır. T lenfositlerinde ise TACE aktivasyonu etkin değildir.² Bu nedenle T hücrelerinde sentez edilen TNF- α 'lar membrana bağlı olarak kalır. Makrofajlarda sentez edilenler ise TACE ile parçalanarak ortama

salınırlar. Genel olarak CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin membran TNF- α eksprese ettikleri, makrofaj ve dentritik hücrelerin ise TNF- α 'yı sekrete ettikleri bilinmektedir (Şekil 1).³ TNF- α 'nın aktif hale gelmesi için trimerik yapı oluşturması gerekir. Yapılan çalışmalarda, membran TNF- α 'larında trimerik yapı oluşturduğu ve bu nedenle membrana bağlı TNF- α 'larda aktif formda oldukları gösterilmiştir. Membran TNF- α hücre-hücre iletişimde önemlidir. Sitokinlere bağlı otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde hücre dışı boşlukta yer alan solubl sitokinden daha çok hücre-hücre arası iletişim ile aktivasyona sebep olan membran sitokinlerinin daha önemli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bir hastalığın anti-TNF ilaçlar ile etkin tedavisi için membran TNF- α aktivitesinde baskılanması gereklidir.³

Solubl ve membran TNF- α 'larının TNFR2 reseptörüne ve dimerik yapıdaki solubl TNF reseptörü etanerseptte bağlanması hızlı ve reversibldir. Monoklonal antikor olan infliksimab ise membran TNF- α 'ları ile daha stabil bir kompleks oluşturmaktadır. Ayrıca daha yüksek avidite ile daha çok sayıda infliksimab molekülü membran TNF- α 'larını bağlamaktadır. Bu nedenle membran TNF- α 'larının etanersept ile bağlanması infliksimabe



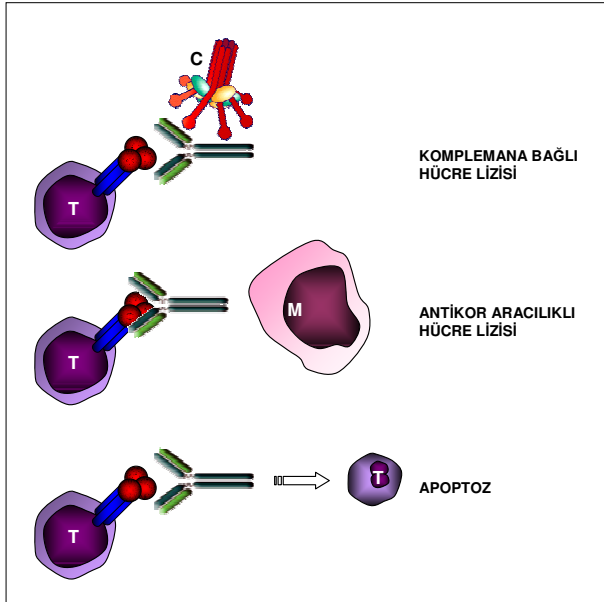
Şekil 1. İmmün sistemdeki farklı hücrelerde TACE aktivitesine bağlı olarak TNF- α ekspresyonu.

TACE: TNF- α converting enzyme, DH: Dentritik hücre, M: Makrofaj, sTNF- α : Solubl TNF- α .

(3 numaralı kaynaktaki bilgilerden faydalanarak çizilmiştir)

göre daha düşük affiniteli, reversibl ve buna bağlı olarak biyolojik aktivite inhibisyonu daha azdır.⁴

Yapılan in vitro çalışmalarda membran TNF- α eksprese eden hücreler infliksimab ile bağlanması sonucu komplemana bağlı hücre lizisi veya antikora bağlı sitotoksinite ile ölüme gittikleri gösterilmiştir.^{4,6} Ayrıca Crohn hastalığı (CH) olan hastalarda yapılan çalışmalarda ise infliksimabın membran TNF- α 'ya bağlanması ile oluşan hücre ölümünün kaspasa bağlı apoptoz sonucu olduğu saptanmıştır (Şekil 2).^{3,7,8} Biyopsi kontrollü bir çalışmada, tedaviye dirençli CH'de T lenfositlerindeki apoptoz eksikliğinin olduğu ve infliksimab tedavisi ile bunun düzeldiği gösterilmiştir.⁹ Bu çalışmalarda etanerseptin ise membran TNF- α eksprese eden hücrelerde lizise neden olmadığı ve kaspasa bağlı apoptozu indüklediği gösterilmiştir.^{4,8,10} Bu nedenle, anti-TNF ilaçların periferik kan CD4+ ve CD8+ T hücresi düzeylerini farklı etkileyebilecekleri düşünülmüştür. Bu hipotezi açıklamaya yönelik olarak, ankilozan spondilit (AS)'li hastalarda yapılan bir çalışmada infliksimab uygulamasından önce, 6 ve 12 hafta sonra hastaların periferik kan mononükleer hücre-



Şekil 2. Transmembran TNF- α 'ları anti-TNF monoklonal antikorlar ile bağlandıktan sonra ortaya çıkan immünolojik yanıtlar (3 numaralı kaynaktaki bilgilerden faydalanarak çizilmiştir).

leri izole edilmiş ve PMA/ionomisin (non-spesifik uyarıcı) ve agreganın G1 domaini (spesifik uyarıcı) uyarıldığında IFN- γ veya TNF- α eksprese eden CD4+ ve CD8+ T hücrelerinde belirgin azalma tespit edilmiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark 6 haftada ortaya çıkmış ve 12 haftada da devam etmiştir. Bu çalışmada, T hücre yüzey markerları ve hücre içi sitokin analizleri FACS ile gerçekleştirilmiştir.¹¹ Aynı araştırmacılar etanersept ile yaptıkları benzer çalışmada IFN- γ veya TNF- α eksprese eden CD4+ ve CD8+ T hücrelerinde artış tespit etmişlerdir.¹²

Bu veriler iki anti-TNF ilacın etki mekanizmalarında önemli farklılıklar olduğu, bu nedenle farklı hastalıklara etkili oldukları ve olasılıkla yan etki profillerinin de bu nedenlerle birbirlerinden farklı olduğunu ortaya koymaktadır.

Anti-TNF İlaçların Romatizmal Hastalıklarda Kullanımı

Günümüzde çok sayıda romatizmal hastalıkta anti-TNF ilaçlar başarı ile kullanılmaktadır (Tablo-1). Anti-TNF ilaçların olasılıkla etki mekanizmalarındaki farklılıklar nedeniyle romatizmal hastalıklar üzerine farklı etkinlikleri vardır. Ülkemizde bu ilaçlardan infliksimab RA, AS, psöriatik artrit (PsA) ve CH, etanersept RA, AS, psöriazis, PsA, juvenil kronik artrit ve adalimumab ise sadece RA ruhsatlanmış durumdadır.

RA ve Erken RA

Bugün kullanımda olan 3 anti-TNF ajanda RA tedavisinde etkili bulunmuştur. Etanersept ile yapılan çok sayıda klinik çalışmada RA tedavisinde etkinliği gösterilmiştir.¹³⁻¹⁵ Ayrıca haftada 2 kez 25 mg uygulanan etanersept yerine haftada 1 kez 50 mg'ında etkili olduğu saptanmıştır.¹⁶ Etanerseptin MTX ile yapılan kombinasyon çalışması "Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes (TEMPO)"da hem klinik hem de radyolojik olarak kombinasyon tedavisinin daha etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Fakat ilginç olarak diğer bir biyolojik olan anakinra (IL-1 reseptör antagonisti) ile kombinasyon ise tek başına etanerseptten üstün bulunmamıştır.¹⁶

Tablo 1. Anti-TNF ilaçların kullanıldığı romatolojik hastalıklar.

Romatoid artrit ve erken romatoid artrit
Ankilozan spondilit
Psöriazis ve psöriatik artrit
Juvenil idiyopatik artrit
Granülomatoz hastalıklar (Crohn hastalığı, Sarkoidoz...)
Behçet hastalığı
Diğerleri (TNFR Associated periyodik sendrom, erişkin still hastalığı, Sekonder amiloidoz...)

RA tedavisinde infliksimabin etkinliği geniş çaplı “the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy (ATTRACT)” çalışması ile gösterilmiştir.^{18,19} Bu çalışmada MTX ile infliksimabin kombinasyonu tek başına MTX ACR-20 kriterlerine göre daha etkili bulunmuş ve bu etkinlik 2. yıl sonunda yapılan değerlendirilmelerde de 6 ve 12 ay ile benzer bulunmuştur. ACR-50 kriterleri göz önüne alındığında 10 mg/kg’ın 54 hafta sonunda yapılan değerlendirmelerde 3 mg/kg’a göre daha üstün olduğu saptanmıştır.

RA’lı hastalarda adalimumab ile yapılan “the Monoclonal Antibody Adalimumab in Rheumatoid arthritis (ARMADA)” çalışmasında adalimumab MTX kombinasyonu tek başına adalimumab ve MTX’den daha etkin olduğu saptanmıştır.²⁰ Daha kapsamlı, 24 haftalık, çift kör, randomize, plasebo kontrollü güvenlik çalışması olan “Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis (STAR)”te, standart tedaviye 2 haftada bir eklenen 40 mg adalimumabın iyi tolere edildiği ve plaseboya göre ACR-20, 50 ve 70 kriterlerini karşılamada belirgin üstünlük sağladığı gösterilmiştir.²¹

Küçük seriler ve olgu sunumlarından etanersept veya infliksimaba yanıt vermeyen olgularda anti-TNF ajanın değiştirilmesi etkili bulunmuştur. Günümüzde bu fenomenin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte verilen diğer ilaçların da değiştirilmesi, farmakokinetik parametrelerde hastalar arasındaki farklılıklar, antikör yapımı ve hastalığın karakteristik özelliklerinin etkili olacağı öne sürülmektedir.

Bugün erken RA’da tedavinin ana amacı remisyon veya en azından düşük hastalık aktivitesi sağlamaktır. Bu nedenle optimum tedavi için günümüz RA tedavisinde devrim niteliği taşıyan biyolojik ajanlarında bu dönemde kullanımları gündeme gelmiştir. Etanercept ile yapılan “early RA study (ERA)”, infliksimab ile yapılan “Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group (ASPIRE)” ve adalimumab ile yapılan PREMIER çalışmalarında bu ilaçların erken RA tedavisinde etkinlikleri ve güvenilirlikleri gösterilmiştir.²²⁻²⁴ Bu çalışmalarda MTX ile kombinasyon etkinliği arttırmıştır. Bu konuda sınırlı bilgiye sahip olmamıza karşın, erken RA’lı hastaların anti-TNF’ler ile tedavisi sadece semptom ve bulguların azalmasıyla sınırlı kalmamış ayrıca radyografik olarak ölçülebilen eklem harabiyetini yavaşlatmış veya durdurmuştur. Günümüzde bu ajanlara çok erken RA veya erken RA döneminde başlamanın uzun süreli klinik yararları, olası yan etkileri ve maliyet analizleri araştırılmaya devam edilmektedir.

AS

Yapılan çok sayıda çalışmada etanersept ve infliksimabın AS’da etkinliği gösterilmiştir. Örneğin Berlin’de yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada 6 haftalık plasebo kontrollü bir periyod ve 24 haftalık bir takip periyodu ile hastalar takip edilmiştir. Bu çalışmada 6 hafta sonunda etanersept grubunda hastalık aktivitesinde en az %50’lik bir azalma saptanırken plasebo grubu %6’da kalmıştır.²⁵ Daha geniş kapsamlı plasebo kontrollü bir çalışmada, haftada 2 kez 25 mg etanersept alan 138 hasta ile plasebo alan 139 hasta karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, primer hedef “Assessments in Askylosing Spondylitis %20 (A-SAS %20)” yanıtını sağlayan hastaları karşılaştırmaktır. Bu hedef 12. haftada etanersept alan grupta %59, plasebo alan grupta ise %28, 24. haftada ise sırasıyla %57 ve %22 olarak saptanmıştır.²⁶ Benzer olarak infliksimabın AS’lı hastalarda etkili olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.⁷

Psöriazis ve PsA

Etanersept ve infliksimab PsA’lı hastaların tedavisinde benzer etkinliğe sahiptirler. PsA’lı hasta-

larda yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü 12 haftalık bir çalışmada etanerseptin hem ACR hem de PsA cevap kriterlerine göre daha etkin olduğu bulunmuştur. Etanerseptin uygulanmasına 106 haftaya kadar devam edildiğinde aynı etkinliğin devam ettiği saptanmıştır.²⁸ Benzer olarak randomize, çift kör, plasebo kontrollü 16 haftalık bir çalışmada, infliksimabinde PsA'da etkili olduğu bulunmuş ve infliksimab uygulaması açık olarak 50 haftaya uzatıldığında etkinliğin devam ettiği gösterilmiştir.²⁹

PsA'da olduğu gibi psöriazisin deri lezyonlarının tedavisinde de etanersept ve infliksimab benzer etkinliğe sahiptir.^{30,31}

JİA

Klinik çalışmalarda, JİA'nın tedavisinde sadece etanerseptin etkili olduğu gösterilmiştir.^{32,33} JİA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada 2 yıllık takip sonunda hastaların %69'da %30, %67'de %50 ve %57'de %70 iyileşme sağlanmıştır. JİA'lı hastaların tedavisinde infliksimab ve adalimumab ile yapılmış çift kör, plasebo kontrollü çalışma yoktur. İnfliksımab ile yapılan açık bir çalışmada JİA'lı hastaların tedavisinde yüksek oranda başarısızlık rapor edilmiştir.³⁴ JİA'nın patogenezi bazı yönleriyle RA'dan farklıdır. Örneğin JİA'nın patogenezinde LT- α önemli rol oynamasına karşın, bu sitokinin RA'nın patogenezindeki fonksiyonu belli değildir.³⁵ Monoklonal antikolar (infliksımab ve adalimumab) sadece TNF- α 'yı bağlamalarına karşın, etanersept hem TNF- α hem de TNF- β 'yi bağlamaktadır. Belkide bu nedenle JİA tedavisinde etanersept daha etkin bulunmuştur.

Granüloatoz Hastalıklar

CH, sarkoidoz ve Wegener granüloatozus (WG) gibi granüloatoz hastalıkların tedavisinde etanersept ve infliksımabın farklı etkinliğe sahip oldukları saptanmıştır. İnfliksımab etanersept göre bu hastalık grubunda daha etkindir. Ciddi, tedaviye dirençli CH'si olan hastalarda yapılan bir çalışmada 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg dozunda yapılan tek doz infliksımabın 2 ve 4 haftalarda sırasıyla hastaların %61 ve %65'te remisyon sağladığı gösterilmiştir.³⁶ Farklı bir çalışmada, 36 haftalık takip esnasında 10 mg/kg dozunda 8 hafta

ara ile uygulanan infliksımabın hastaların %62'de klinik cevap sağlanmıştır.³⁷ Buna karşın CH'li hastalarda etanersept ile yapılan bir çalışmada plasebodan farklı bulunmamıştır.³⁸ CH'li hastalarda olduğu gibi sarkoidoz ve WG'li hastaların tedavisinde de infliksımabın daha etkili olduğu saptanmıştır.³⁹⁻⁴¹ Ancak granüloatoz hastalıklarda anti-TNF ilaçları ile ilgili olarak literatürde daha çok olgu sunumları ve açık çalışmaların olduğunu, bu konuda kontrollü çalışmaların henüz eksik olduğunu belirtmek gerekir.

Etanersept ve infliksımabın granüloatoz hastalıkların tedavisinde farklı etkinliğe sahip olmasını açıklamaya yönelik olarak bazı hipotezler ortaya atılmıştır. Her iki anti-TNF ilaçta hem soluble hem de membrana bağlı TNF'lere bağlanabilmektedirler. Yukarıda da açıklamaya çalıştığım gibi bu bağlanmanın özellikleri oldukça farklıdır. İnfliksımabın özellikle lenfositler üzerindeki TNF'lere bağlandığında kompleman aktivasyonu ve apoptoza neden olarak hücre ölümüne neden olduğu ancak etanerseptin ise daha kısa süreli ve reversible bağlandığı ve kompleman aktivasyonu ve apoptoza neden olmadığı gösterilmiştir.⁴⁻⁶ Diğer bir hipotezde ise olasılıkla infliksımabın İV olarak uygulanması ve bu nedenle yüksek kan konsantrasyonu oluşturarak doku penetrasyonunu arttırdığı yönünde izah edilmeye çalışılmaktadır.

Behçet Hastalığı (BH)

Ülkemiz için önemli olan BH'de anti-TNF ilaçlar denenmiş ve çok sayıda olgu sunumu ve kontrolsüz çalışma yayınlanmıştır. Bu olgu sunumu ve kontrolsüz çalışmalarda hem infliksımab hem de etanerseptin BH'ye bağlı cilt lezyonlarında etkili olduğunu gösterilmiştir.⁴²⁻⁴⁵ Bunların dışında konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen göz tutulumlu BH'li hastalarda infliksımab etkili bulunmuştur.^{46,47} Ayrıca nörolojik tutulumlu BH'de de infliksımabın etkili olduğunu gösteren olgu sunumları mevcuttur.⁴⁸ Son yıllarda BH'nin tedavisinde anti-TNF ilaçların yeri etkin bir şekilde araştırılmaktadır. Bu konuda karar verebilmek için biraz daha zamana ihtiyaç vardır. Ancak BH tedavisinde anti-TNF ilaçlar alternatif bir yer alacak gibi görünmektedir.

DİĞERLERİ

Anti-TNF ilaçlar saydığımız bu endikasyonları dışında diğer bazı hastalıklarda da kullanılmaktadır. Örneğin “TNFR associated periodic syndrome (TRAPS)” genetik mutasyonlar sonucu hücre yüzeyindeki TNFR’leri ayrılıp soluble hale gelemede ve bu nedenle aşırı TNF uyarısına maruz kalmaktadır. Burada soluble reseptör gibi davranan etanerseptin etkili olduğu bulunmuştur.⁴⁹

Diğer bir kullanım alanında erişkin Still hastalığıdır. Konvansiyonel tedaviye dirençli çok sayıda olgu sunumunda hem infliksimab hem de etanerseptin etkili olduğu bildirilmesine karşın son günlerde yayınlanan 20 hastalık retrospektif bir çalışmada etkinliğin kısmi olduğu rapor edilmiştir.⁵⁰

Sekonder amiloidozun aşırı inflamatuvar yanıtı bağlı olduğu düşüncesiyle anti-TNF ilaçlar bu endikasyonda da denenmiş ve ümit verici sonuçlar rapor edilmiştir.^{51,52}

Anti-TNF İlaçların Yan Etkileri

Anti-TNF ilaçların kullanımı esnasında çeşitli yan etkiler saptanmıştır. Genel ve fırsatçı enfeksiyonlar yan etkiler içinde ilk sırayı almaktadır. Demiyelinizan hastalık, lupus-benzeri klinik tablo, konjestif kalp yetmezliği ve özellikle lenfoma olmak üzere maligniteler ise enfeksiyon dışı yan etkileri oluşturmaktadır.

Enfeksiyonlar

Anti-TNF ilaçların kullanımı esnasında gözlenen enfeksiyonlar Tablo 2’de sıralanmıştır. Bunların içinde tüberküloz (TB) en sık olarak karşımıza çıkan enfeksiyondur. Bunun nedenini anlamak için TB enfeksiyonunun klinik ve immünolojik özelliklerini özetlemek gerekir. Mikobakterium TB basiline maruz kalan bireylerin sadece %5’inde 2 yıl içinde TB enfeksiyonu ortaya çıkmakta ve %80 oranında bu akciğerlere yerleşerek pnömoni olarak ortaya çıkmaktadır. Akciğer enfeksiyonunu takiben basil bölgesel lenf nodlarına ve oradan da diğer organlara yayılmaktadır. Bu nedenle immünsüpresif alan hastalarda ortaya çıkan TB enfeksiyonu daha çok akciğer dışı yerleşimli TB şeklindedir. Benzer olarak AIDS’li hastaların %65-70’de TB’nin akciğer dışı yerleşimli olduğu saptanmıştır.

Tablo 2. Anti-TNF ilaç kullanımı esnasında ortaya çıkan granülo-matoz enfeksiyonlar.*

M. tuberkulozis	Histoplazma kapsulatum
Kandida	Listeria
Diğer mikobakteriler	Asperjillus
Kriptokokus	Nokardia
Salmonella	Toksoplazma
Brusella	Bartonella
Leişmanya	Mikobakteriyum lepra

*62 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Mikobakterium TB basiline maruz kalan bireylerin %95’inde ise başlangıç TB enfeksiyonu basillerin granülom denilen oluşumların içinde hapsedilmesi ile kontrol altına alınır. Granülomların içinde basillerin üremesi durdurulmasına karşın, tam bir eradikasyon oluşmamaktadır. Bu durum latent TB enfeksiyonu (LTBE) olarak tanımlanmakta ve bu bireylerin yaşamları süresince yaklaşık %10’da reaktivasyon ile TB enfeksiyonu ortaya çıkmaktadır. Ancak LTBE reaktivasyonu immünsüpresif alan veya AIDS’li hastalarda yılda %10 oranlarındadır.⁵³

Mikobakterium TB’ye ilk yanıt doğal immünite ile başlar ve pulmoner makrofajlar tarafından basiller fagosite edilirler. Bu aşamada basillerin tanınması toll-benzeri reseptör vasıtasıyla olmaktadır. Ancak TB basillerine karşı esas olan CD4+ T hücrelerinin yönettiği hücrel immün yanıtıdır. Burada önemli unsur sitokin ile makrofajların aktive edilmesi ve enfekte hücrelerin sitolizis ile öldürülmesidir. Aktiflenmiş makrofajlar basilleri fagosite ederler ve oksijen radikalleriyle öldürürler. Ayrıca aktiflenmiş makrofajlar lenfositler ile birlikte granülom oluşturarak basilleri hapseder ve onların yayılmasını önlerler. Granülom formasyonu ve idamesi aşamasında IFN- γ , IL-12, IL-15 gibi sitokinler ile birlikte TNF- α çok önemli rol oynamaktadır.

TNF- α , antitümör ve antiviral aktiviteye sahiptir, ayrıca şok ve kaşeksinin ortaya çıkmasında rol almaktadır. TNF- α ’nın temel etki mekanizması apoptozu uyarmasıdır.⁵⁴ TNF- α ’ya yanıt TNFR1 ve TNFR2 reseptörleri ile ortaya çıkmaktadır. Soluble TNF- α ’lar başlıca TNFR1’i, membrana

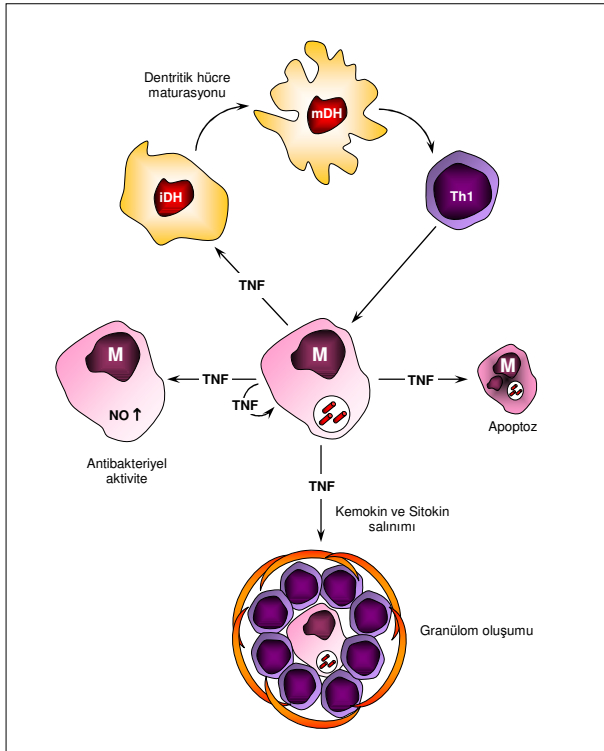
bağlı TNF'ler ise TNFR2'yi aktive etmektedir.⁵⁵ Hayvan çalışmalarında TB'ye karşı oluşturulan granülom formasyonunda TNFR1'in TNFR2'ye göre daha önemli rol oynadığını gösterilmiştir.^{56,57}

TB basillerine karşı oluşturulan immün yanıtta TNF- α çok merkezi rol almaktadır. Şekil 3'te özetlendiği gibi TB basillerinin makrofajlar tarafından fagosite edilmesinden sonra hücre içi öldürme mümkün değildir. Makrofajlar tarafından ortama salınan TNF- α 'lar hem kendilerini (otokrin etki) hem de çevresindeki diğer immün sistem hücrelerini (parakrin etki) aktive etmektedirler. Bu çok yönlü aktivasyon başlıca şu ana başlıklarda incelenebilir: TNF- α makrofajlardaki iNOS aktivasyonuna neden olur ve NO yapımını uyararak makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırır. TNF- α immatür dentritik hücreleri uyararak onların matür hale gelmesini, bu yolla basillere ait epitoplara Th1 hücrelerine sunmaları sonucu TB basillerine karşı hücre immün yanıtın oluşmasına katkıda bulunur. TNF- α makrofajların apop-

tozuna yol açarak TB basillerinin ortama yayılmadan yok edilmesine yardımcı olur. Ayrıca TNF- α çok sayıda sitokin ve kemokin salınımını artırarak inflamasyon bölgesine lenfositlerin migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olur. Bu sayede granülom formasyonu oluşmakta basiller yok edilemezse bile bu yapı içinde hapsedilerek çoğalmaları ve yayılmaları önlenmektedir.^{54,58}

Bu noktada bilinmesi gereken önemli nokta granülom formasyonunun aktif bir olay olduğu, rol alan hücrelerin sürekli yenilendiği ve bu nedenle granülomun devamlılığı için sürekli olarak TNF- α salınımına ihtiyaç olduğudur.

ABD'de TB insidansı 2000 yılı için 5.8/100.000, RA'lı hastalarda 6.2/100.000 olarak saptanmıştır.⁵⁹ 2002 yılı sonuna kadar FDA'ya bildirilen etanersept ile tedavi edilen hastalarda 39, infliksimab ile tedavi edilen hastalarda ise 335 TB olgusu rapor edilmiştir. Hasta sayısı ve hasta yılı göz önüne alındığında, infliksimab ile tedavi edilen hastalarda TB olgu oranı 144/100.000, etanersept ile tedavi edilen olgularda ise 35/100.000 olarak hesaplanmaktadır.⁶⁰ Ancak TB insidansı ABD ve Kanada dışındaki ülkelerde daha sıktır. Bu oran Avrupa ülkelerinde 20-50/100.000, bazı Afrika ülkelerinde ise 300/100.000'e kadar çıkmaktadır.⁵³ Anti-TNF ilaç kullanımı esnasında genellikle reaktivasyon TB'yi ortaya çıktığı için bu ilaçların kullanıldığı ülkelerdeki TB insidansı önemlidir. İnfliksimabın daha çok Avrupa'da etanerseptin ise ABD'de kullanıldığı göz önüne alınarak yapılan hesaplamada TB sıklığı infliksimab alanlarda 54/100.000, etanersept alanlarda ise 28/100.000 olarak bulunmuştur.⁶¹ Bu nedenle Avrupa ve diğer ülkelerden gelen sonuçlar önem kazanmaktadır. Örneğin İspanya'da TB sıklığı 21/100.000 olarak bildirilmektedir. 2000 ve 2001 yıllarında İspanya'da anti-TNF ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda toplam 17 TB olgusu rapor edilmiş ve bunların hepsi infliksimab alan hastalar olduğu bildirilmiştir. Hasta sayısı ve hasta yılı göz önüne alındığında TB olgu oranı anti-TNF ilaç alan hastalarda 2000 yılı için 1893/100.000 ve 2001 yılı 1113/100.000 olarak hesaplanmıştır. İspanya'da 1990-2000 yılları arasında RA'lı hastalarda TB insidansı



Şekil 3. Tüberküloza karşı oluşan immün yanıtta TNF- α 'nın rolü (53, 54 ve 58 numaralı kaynaklardan uyarlanmıştır).

95/100.000 olarak rapor edilmiştir.⁶² Buna göre 2000 yılında anti-TNF tedavi TB sıklığını 90.1 kat, 2001 yılında ise 53 kat arttırmıştır.

Türkiye’de TB insidansı İspanya’ya yakın değerlerde 25/100.000 olarak bilinmektedir. Ülkemizde de her 3 anti-TNF ilaç kullanılmaktadır. Bu ilaçların Türkiye’de kullanıma girişi eş zamanlı değildir. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED)’nin 7 Mayıs 2005’te anti-TNF kullanımında güvenilirliği arttırmak için yaptığı kılavuz geliştirme toplantısında ilgili firma yetkilileri Türkiye’de infliksimabın 2000’den fazla, etanerseptin 800 ve adalimumabın ise 122 hastada kullanıldığını beyan etmişlerdir. Ancak sadece 1100 civarında hasta verisine ulaşılmış ve bunların içinde de 14 TB olgusu olduğu saptanmıştır. Bu olguların da hepsi infliksimab alan hastalardır. Bizim verilerimizin değerlendirilmesi mümkün olmamakla birlikte, TB insidansı benzer olduğu için İspanya verilerine benzediğini söylemek mümkündür. RAED 2002 yılında yaptığı kılavuz çalışmasında ülkemizde BCG aşısının rutin uygulanmasından dolayı PPD’yi 10 mm sınır olarak kabul etmiş ve bunun üzerinde olan hastalarda TB profilaksisi önermiştir.⁶³ Ancak 2005 yılında yapılan toplantıda dünyadaki son gelişmeler ışığında PPD’nin sınırı 5 mm’ye indirilmiş, 5 mm ve üzerindeki değerlere profilaksi önerilmiştir. Ayrıca 0-4 mm PPD saptanan hastalarda testin 1 hafta içinde tekrarlanması ve anerjik olan hastalar mevcut hastalıkları veya daha önceden aldıkları immünsüpresif tedaviler nedeniyle PPD’ye yanıt veremedikleri varsayımı ile profilaksiye alınması önerilmiştir.⁶⁴

Anti-TNF ilaç kullanımı esnasında TB dışındaki granülomatoz enfeksiyonlarda ortaya çıkabilmektedir. Tablo 2’de yer alan tüm granülomatoz enfeksiyonlar infliksimab ile tedavi edilen hastalarda daha sık gözlenmiştir.⁶⁰

Enfeksiyon Dışı Yan Etkiler

FDA database’ine MRG’de demiyalinizasyon bulgularının eşlik ettiği 20 hasta rapor edilmiştir.^{65,66} Bu hastaların klinik verileri multipl skleroz benzeri demiyelinizan hastalık olarak kabul edilse de bir hastada yapılan biyopside lökoensefalopati gösterilmiştir.⁶⁰

Anti-TNF ilaç kullanımı esnasında otoimmün seroloji ve SLE-benzeri klinik tablo da tanımlanmıştır. Anti-TNF ilaç tedavisi esnasında otoantikorların takibi önemli olmasına karşın, serokonversiyonunun prediktif değeri belirli değildir. İnfliksımab ile yapılan 1 yıllık randomize kontrollü bir çalışmada hastaların %53’ünde ANA (başlangıçta %29) ve %10’da antidsDNA geliştiği saptanmış ancak sadece 1 olguda SLE-benzeri klinik bulgular ortaya çıkmıştır.⁶⁷ Diğer bir çalışmada ise etanersept ile oluşan SLE-benzeri klinik bulguların ilacın kesilmesi ile 1-4 ay içinde kaybolduğu rapor edilmiştir.⁶⁸

FDA database’ine 270.000 hastadan 47 hastada kalp yetmezliği geliştiği veya mevcut kalp yetmezliği bulguların arttığı rapor edilmiştir.⁶⁹ TNF- α viral enfeksiyonlara karşı oluşan immün yanıtta önemli rol aldığı için daha önceden kalp hastalığı öyküsü olmayan hastalarda kalp yetmezliği nedeninin viral miyokardite bağlı olabileceği düşünülmüştür. Gerçekten TNF yetersiz farelerde yapılan bir çalışmada ensefalomiyokardit virüs enjeksiyonu yapıldığında yaşam süresinin kısaldığı ancak TNF- α eklenmesi ile tekrar normale geldiği gösterilmiştir.⁷⁰ Bu veriler, anti-TNF tedavi esnasında viral miyokarditin gelişebileceğini göstermesine karşın, bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

RA dahil bağ dokusu hastalıklarında lenfoma insidansı artmıştır. RA için uygulanan immünsüpresif tedavilerin lenfoma insidansına katkısı tam olarak belli değildir. 1998-2000 yılları arasında MedWatch anti-TNF kullanan hastalarda 26 lenfoma olgusu rapor edilmiştir. Bu verilere göre etanersept kullanan hastalarda lenfoma sıklığı 19/100.000, infliksımab kullananlarda ise 6.6/100.000 olarak hesaplanmıştır.⁷¹ Bu değerlerin toplumda lenfoma insidansından yüksek olmadığı gözlenmektedir. Ancak hastaların yarısından fazlasında lenfoma ilk 8 haftada gelişmiş ve 2 olguda ilacın kesilmesi ile lenfoma bulguları gerilemiştir. Her üç anti-TNF ile yapılan çalışmalarda çeşitli oranlarda lenfoma bildirilmiş, ancak çoğunluğunda toplum ortalamalarının üzerine çıkmamıştır.⁶⁰ Bu nedenle bu konuda da daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, TNF- α , RA ve diğer birçok inflamatuvar hastalığının patogeneğinde çok kritik rol oynamaktadır. Günümüzde TNF- α 'nın bloke edilmesi bu inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yeni bir dönem açmış ve özellikle erken dönemde uygulanmasıyla remisyon veya çok düşük hastalık aktivitesi sağlama olasılıklarından bahsedilir hale gelmiştir. Ancak diğer taraftan TNF- α özellikle virüslere ve TB gibi granülomatöz enfeksiyonlara karşı immün yanıtta çok önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle bu ilaçların romatolojik hastalıklarda kullanımı esnasında kar ve zarar hesabının iyi yapılması gerekmektedir. Bu ilaçlar ile ilgili diğer bir endişede yüksek tedavi maliyetidir. Bu yönde hastaların iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature* 1997;385:729-33.
- Bueno C, Rodriguez-Caballero A, Garcia-Montero A, Pandiella A, Almeida J, Orfao A. A new method for detecting TNF-alpha-secreting cells using direct-immunofluorescence surface membrane stainings. *J Immunol Methods* 2002;264:77-87.
- Dinarelli CA. Differences between anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies and soluble TNF receptors in host defense impairment. *J Rheumatol Suppl* 2005;74:40-7.
- Scallion B, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:418-26.
- Scallion BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7:251-9.
- Reimold AM. New indications for treatment of chronic inflammation by TNF-alpha blockade. *Am J Med Sci* 2003;325:75-92.
- Lugering A, Schmidt M, Lugering N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001;121:1145-57.
- Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:1774-85.
- Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cinque B, et al. Defective mucosal T cell death is sustainably reverted by infliximab in a caspase dependent pathway in Crohn's disease. *Gut* 2004;53:70-7.
- van Deventer SJ. Transmembrane TNF-alpha, induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;121:1242-6.
- Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. Down-regulation of the nonspecific and antigen-specific T cell cytokine response in ankylosing spondylitis during treatment with infliximab. *Arthritis Rheum* 2003;48:780-90.
- Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. Up regulation of the production of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma by T cells in ankylosing spondylitis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003;62:561-4.
- Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
- Genovese MC, Kremer JM. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30:311-28.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: Double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
- Maini R, St. Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St. Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
- Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563-71.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
- Smolen J, Emery P, Bathon J, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis with infliximab plus methotrexate or methotrexate alone: Preliminary results of the ASPIRE trial. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 1):64.

24. Breedveld FC, Weismann MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
25. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1667-75.
26. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al. (Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group). Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-6.
27. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: An open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2224-33.
28. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
29. Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 1227-36.
30. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.
31. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: A randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842-7.
32. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
33. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: Interim results from an on-going multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:218-26.
34. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:548-53.
35. Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1996;39:1703-10.
36. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
37. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-9.
38. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-94.
39. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064-71.
40. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:717-21.
41. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61.
42. Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:744-5.
43. Sommer A, Altmeyer P, Kreuter A. A case of mucocutaneous Behcet's disease responding to etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:717-9.
44. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: A double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98-105.
45. Scheinberg MA. Treatment of recurrent oral aphthous ulcers with etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:733-4.
46. Benitez-Del-Castillo JM, Martinez-De-La-Casa JM, Pato-Cour E, et al. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNFalpha (infliximab). *Eye* 2005;19:841-5.
47. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004;31:1362-8.
48. Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behcet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32:181-3.
49. Drewe E, Huggins ML, Morgan AG, Cassidy MJ, Powell RJ. Treatment of renal amyloidosis with etanercept in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1405-8.
50. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B; Club Rhumatismes et Inflammation. Tumor necrosis factor- α blocking agents in refractory adult Still's disease: An observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:262-6.
51. Fernández-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaría V, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med* 2005;118:552-6.
52. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory. *Arthritides: A follow up report of tolerability and efficacy. Arthritis Rheum* 2003;48:2019-24.
53. Bieber J, Kavanaugh A. Tuberculosis and opportunistic infections: Relevance to biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(Suppl 35):S126-33.

54. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: Mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55.
55. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
56. Pfeffer K, Matsuyama T, Kunding TM, et al. Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to *L. monocytogenes* infection. *Cell* 1993;73:457-67.
57. Jacobs M, Brown N, Allie N, Chetty K, Ryffel B. Tumor necrosis factor receptor 2 plays a minor role for mycobacterial immunity. *Pathobiology* 2000;68:68-75.
58. Stenger S, Modlin RL. Control of *Mycobacterium tuberculosis* through mammalian Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* 2002;14:452-7.
59. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:372-9.
60. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5.
61. Wallis RS, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: Correction. *Clin Infect Dis* 2004;39:1254-5.
62. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VG, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.
63. Direskeneli H, Kılıçaslan Z, İnanç M, et al. Evaluation of patients for tuberculosis prior to treatment with anti-tumor necrosis factor- α biological agents. *Marmara Med J* 2002;15:273-6.
64. Keser G, Direskeneli H, Akkoç N, et al. II. RAED Uzlaşı Toplantısı Raporu. 7 Mayıs 2005, İzmir.
65. Magnano M, Robinson WH, Genovese MC. Demyelination and inhibition of tumor necrosis factor (TNF). *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(5 Suppl 35):S134-40.
66. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.
67. Charles PJ, Smeenk RJ, de Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: Findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43:2383-90.
68. Mohan AK, Edwards ET, Cote TR, Siegel JN, Braun MM. Drug-induced systemic lupus erythematosus and TNF-alpha blockers. *Lancet* 2002;360:646.
69. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: Rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116:305-11.
70. Mann DL. Tumor necrosis factor and viral myocarditis: the fine line between innate and inappropriate immune responses in the heart. *Circulation* 2001;103:626-9.
71. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: Twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002;46:3151-8.