ROMATOLOJİDE SON II YIL

19 - 22 NİSAN 2018
ILICA HOTEL / ÇEŞME, İZMİR

TNF İnhibitörleri

Prof. Vedat Hamuryudan
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD - Romatoloji BD

TNF inhibitörleri: Son 2 yılda göze çarpan yayınlar

- İki ilacın doğrudan karşılaştırılması
- Doz azaltma çalışmaları
- Güvenlik çalışmaları
- Biobenzer - orijinal ilaç karşılaştırmaları

Biyolojikleri birbiriyle karşılaştıran çalışmalar

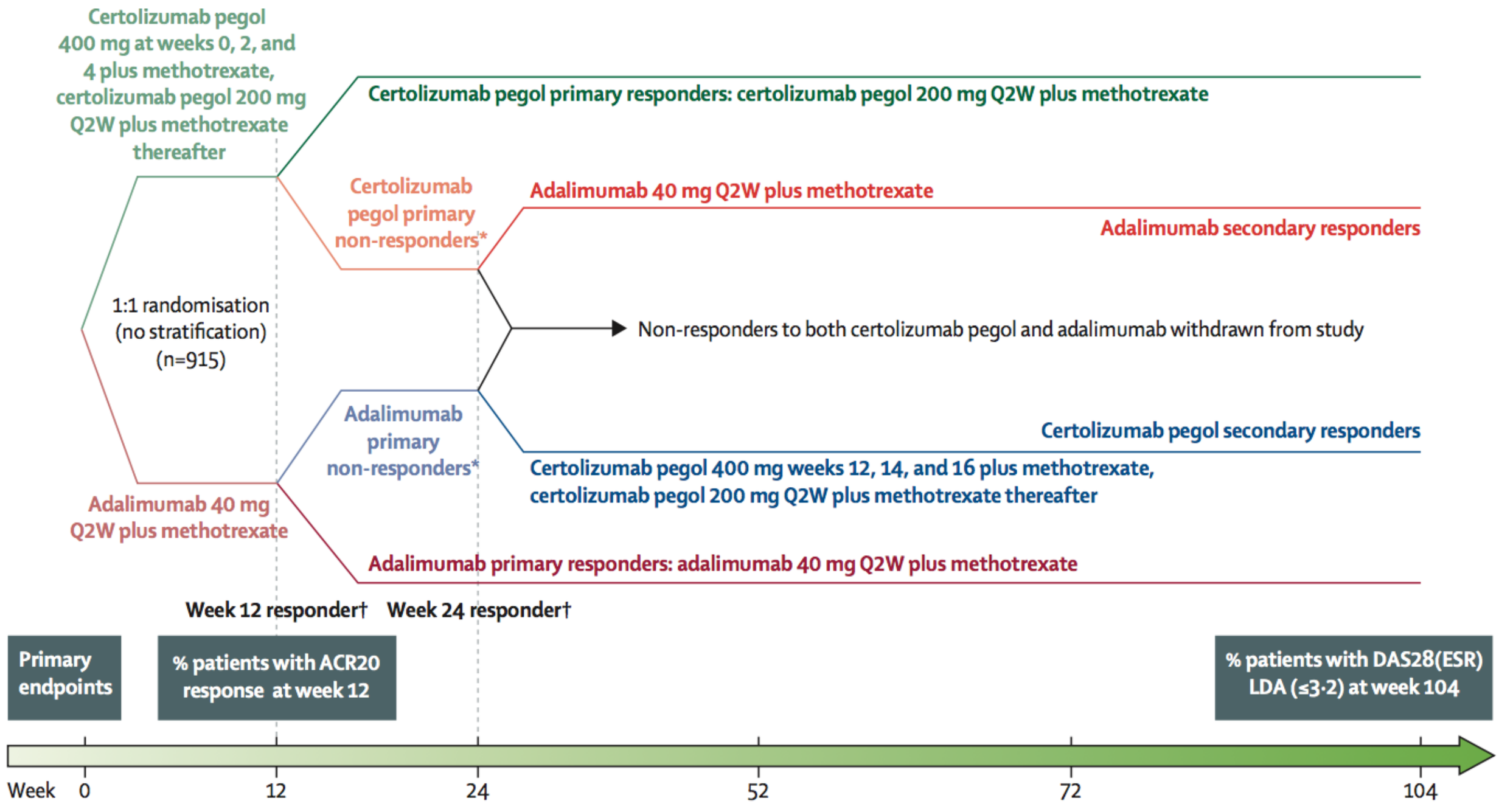
Infliximab	Abatasept	ATTEST	indirekt karşılaştırma
Adalimumab	Abatasept	AMPLE	tek kör
Adalimumab	Tocilizumab	ADACTA	MTX kullanılmamış
Adalimumab	Tofacitinib	ORAL	indirekt karşılaştırma
Adalimumab	Sertolizumab	EXXELERATE	çift-tek kör
Adalimumab	Baricitinib	RA-BEAM	çift kör

İki TNF inhibitörünü doğrudan karşılaştıran ilk kontrollü çalışma: Exxelerate (Adalimumab - Sertolizumab)

- 104 haftalık, çok merkezli, randomize, üstünlük çalışması
- İlk 12 hafta çift-kör, sonra tek-kör
- Biyolojik naif, 18 yaş üstü, anti CCP/RF pozitif RA hastaları
- 1:1 randomizasyon sonucu:
  - Adalimumab+MTX=458 hasta - - Sertolizumab+MTX=457 hasta
- 12. hafta yanıt ölçütü:
  - DAS28ESH=<3.2 (DHA) ya da başa göre 1.2 düşüş
- 12. hafta yanıtı olmayanlar diğer TNF'ye geçiyorlar (arındırma yok)
- Ana sonlanım: 12. ve 104. haftada ACR20 yanıtı

Smolen JS, ve ark. Lancet 2016

Exxelerate: Çalışma tasarımı



Smolen JS, ve ark. Lancet 2016

Exxelerate: Her iki anti TNF arasında ana sonlanım noktaları açısından bir fark yok

12. hafta ACR %20 yanıtı

104. hafta DAS28 DHA

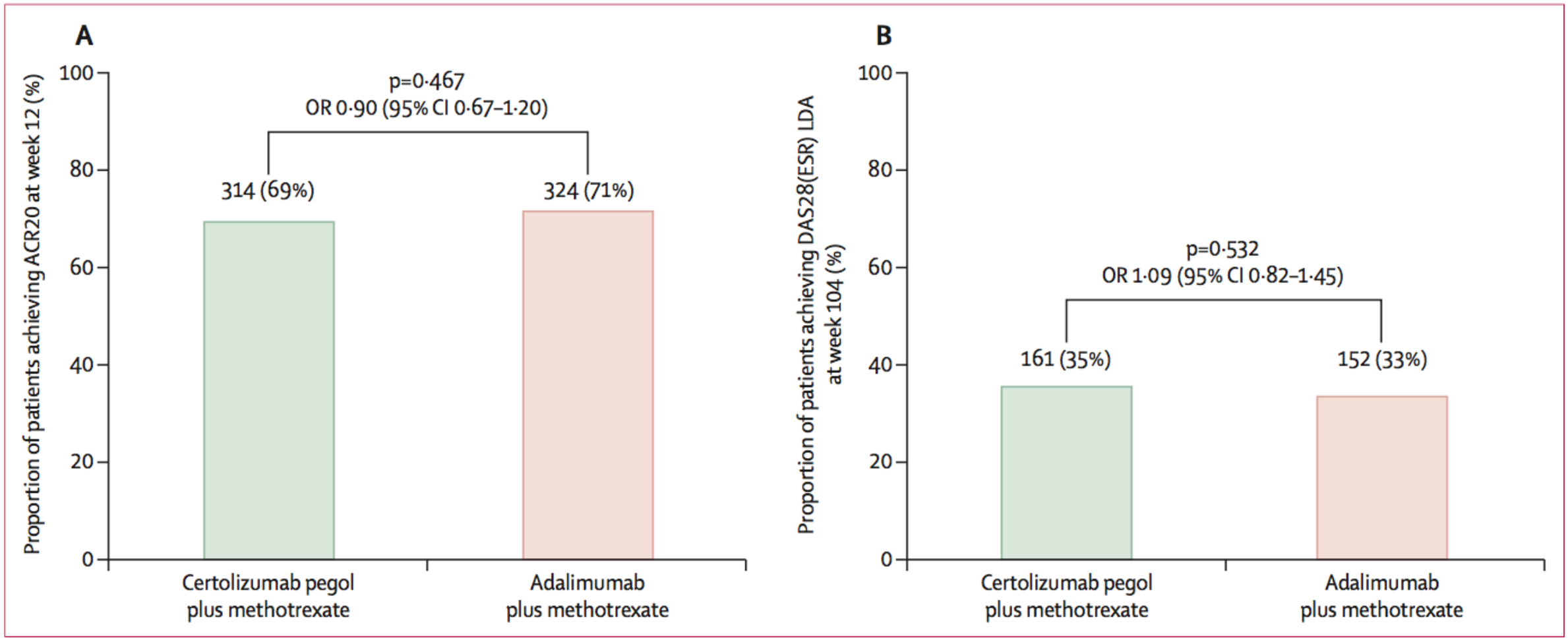


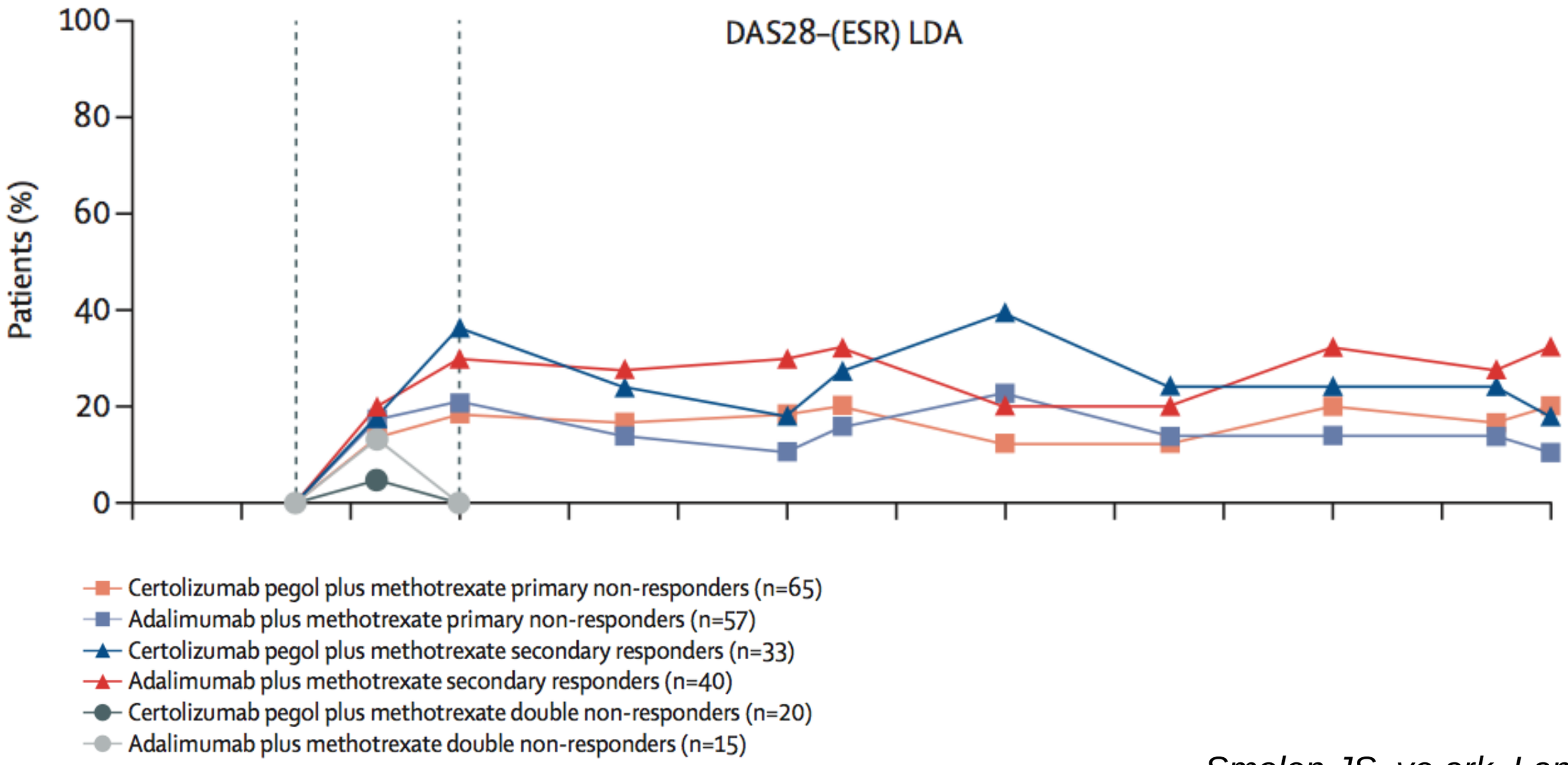
***Figure 2*: Primary endpoints**

(A) Percentage of patients achieving ACR20 at week 12 and (B) percentage of patients achieving DAS28-ESR LDA at week 104 (full analysis set, non-responder imputation). OR=odds ratio. LDA is defined as DAS28-ESR ≤3·2. Patients not achieving DAS28-ESR reduction ≥1·2 or DAS28-ESR ≤3·2 at weeks 12 were classed as non-responders at week 104. DAS28-ESR=Disease Activity Score 28-erythrocyte sedimentation rate. LDA=rate low disease activity.

Smolen JS, ve ark. Lancet 2016

Bir anti TNF'ye primer yanıtsızlıkta başka bir anti TNF etkili olabilir

- 12. haftada Sertolizumab'a yanıtsız 65 hasta Adalimumab; Adalimumab'a yanıtsız 57 hasta Sertolizumab'a geçiyor
- Sertolizumab'a geçenlerin %58'i, Adalimumab'a geçenlerin %62'si 104. haftada DAS28 DHA yanıtına ulaşıyorlar.



Smolen JS, ve ark. Lancet 2016

TNF inhibitörleri: Son 2 yılda göze çarpan yayınlar

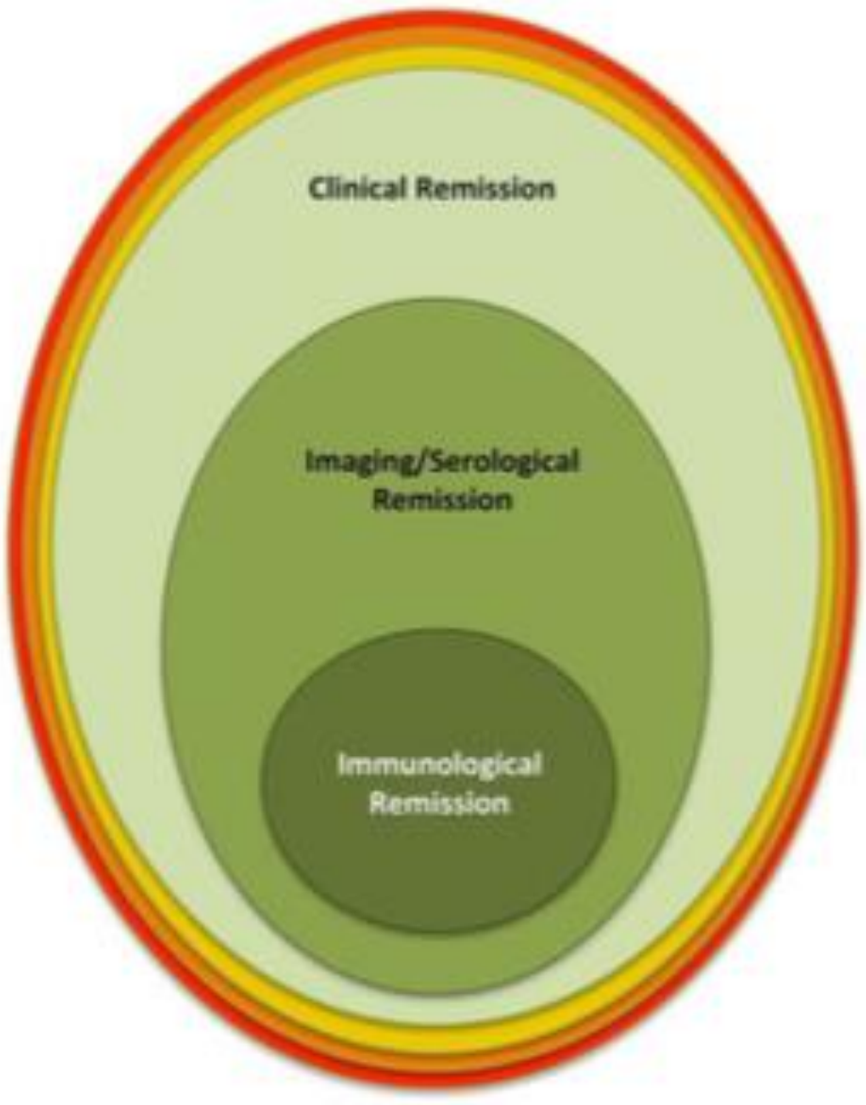
- *İki ilacın doğrudan karşılaştırılması*
- Doz azaltma çalışmaları
- *Güvenlik çalışmaları*
- *Biobenzer - orijinal ilaç karşılaştırmaları*

TRD RA tedavi klavuzu - 2018

11 – Eğer hasta kortikosteroid dozu azaltıldıktan sonra kalıcı remisyonda ise bDMARD dozunun azaltılması (özellikle de beraberinde ksDMARD kullanıyorsa) düşünülmelidir (UD:9.7/9.2). Azaltma dozun azaltılması ya da uygulamalar arasındaki aralığın uzatılması anlamına gelmektedir. Uygulama aralığı bDMARD'ın uygulama sıklığının üç katına çıkılabilen hastalarda bDMARD kesilebilir (UD:8.8/8.3). Bu bazen nükse sebep olabilir. Fakat ilaç kesildiğinde hastalarda alevlenme olsa bile çoğu hasta tedavinin yeniden başlanmasından sonra önceki iyi cevabı elde etmektedir. Önce kortikosteroid sonra bDMARD azaltılıp kesilmelidir. ksDMARD tedavisi tek başına sürdürülmelidir.

12 – Eğer hasta kalıcı remisyonda ise ksDMARD tedavisinin azaltılıp kesilmesi düşünülebilir (UD:9.2). Sadece ksDMARD alan hastalarda remisyon sağlandıktan sonra ksDMARD dozu azaltılıp mümkün olan bir kısım hastada kesilebilir.

RA’da remisyon denince ne anlamalıyız?



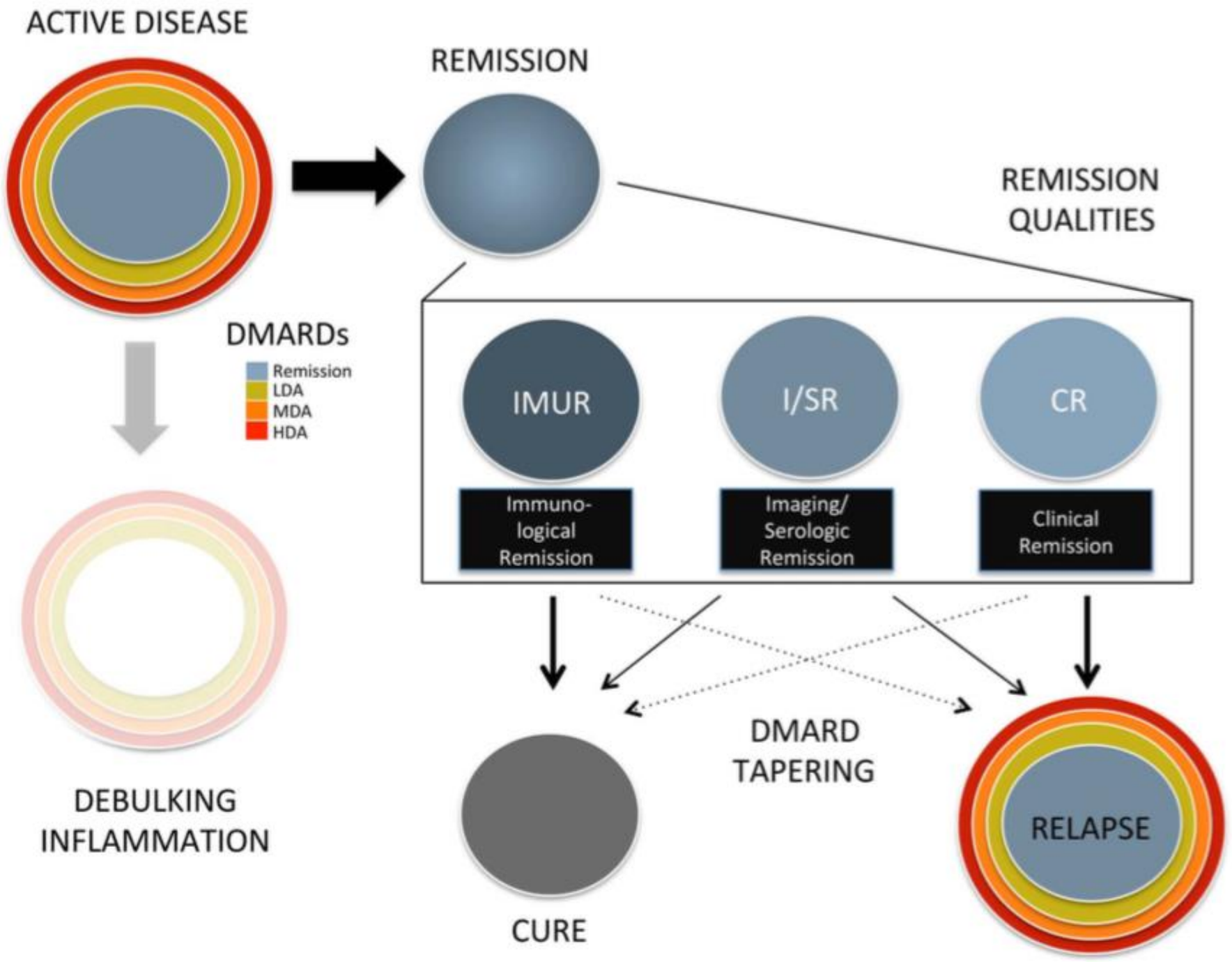
Clinical remission
Absence or very low-level symptoms related to arthritis assessed by standardised scores and cut-offs (DAS28 <2.6, DAS44 <1.6, SDAI <3.3, CDAI <2.8, ACR/EULAR remission)

Imaging/Serological Remission
Clinical remission PLUS
- No signs of ultrasound synovitis
- No signs of MRI synovitis or osteitis
- No serologic signs of inflammation

Immunological Remission
Clinical and imaging/serological remission PLUS
- Rheumatoid factor and ACPA negative
- Rheumatoid factor and ACPA seroconversion is documented

Schett G, ve ark. Ann Rheum Dis 2016

İlaç azaltma/kesme sonrası hangi hastalar remisyonu korur?



IMUR=immünolojik remisyon; I/SR= Görüntüleme/serolojik remisyon; CR= klinik remisyon

Schett G, ve ark. Ann Rheum Dis 2016

İlaç azaltma için uygun hastalar: Sonuç

ARD

Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions

Georg Schett, Paul Emery, Yoshiya Tanaka, Gerd Burmester, David S Pisetsky, Esperanza Naredo, Bruno Fautrel and Ronald van Vollenhoven

Ann Rheum Dis 2016 75: 1428-1437 originally published online June 3, 2016
doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201

a) Remisyonda olanlar (DAS28 <2.6; SDAI <3.3; CDAI <2.8 ya da ACR/EULAR remisyon)

b) Remisyonu en az 6 ayda peşi sıra yapılan en az 3 vizit ile kayıt altına alınmış

c) Son 6 ayda DMARD dozu sabit olan

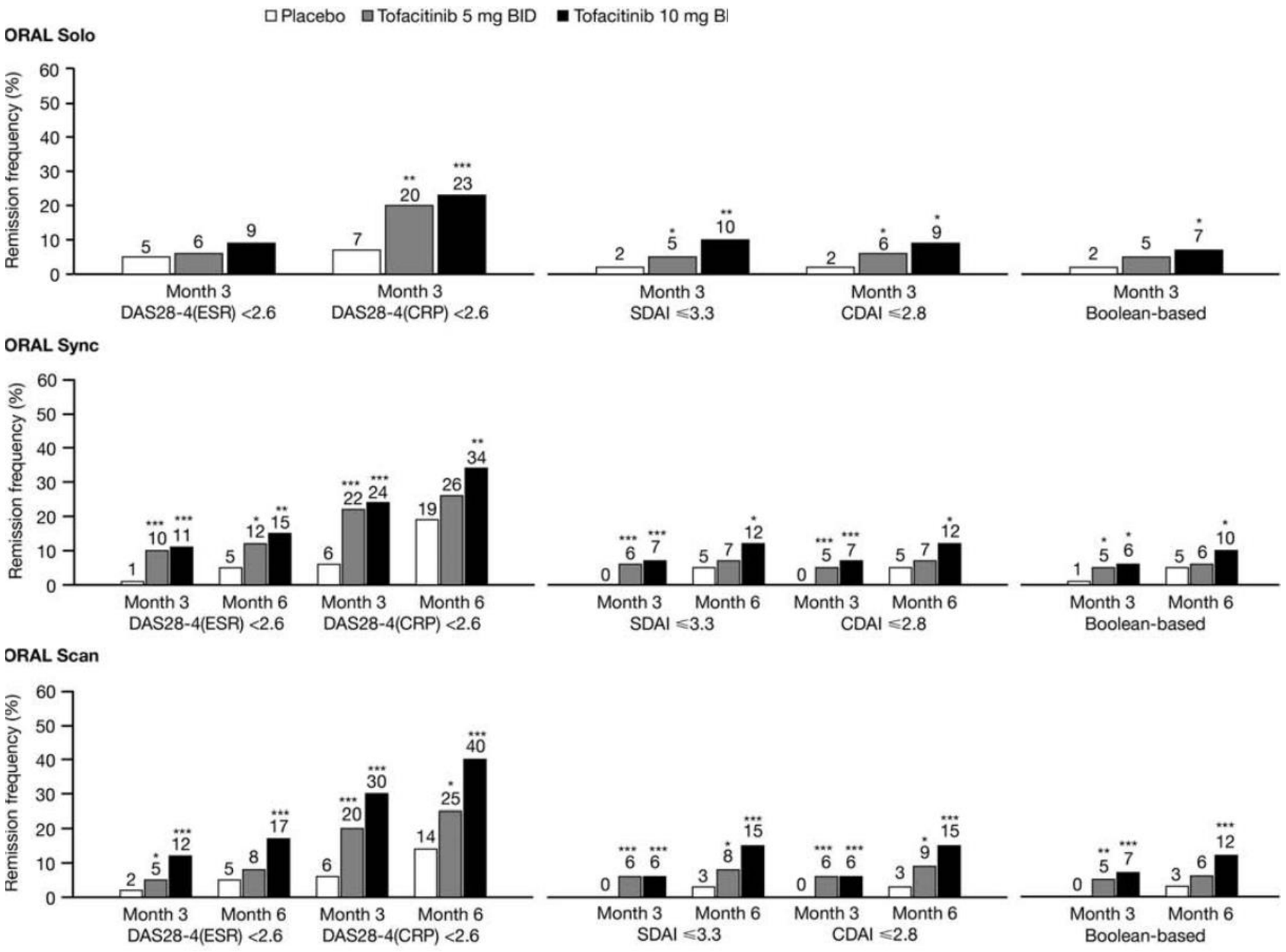
d) Remisyonu sürdürmek için kortizon almayan

İlaç azaltma/kesme:

- Ani ilaç kesmekten ziyade yavaş doz azaltma / ara açma uygulanmalı (hem klasik hem biyolojik DMARD'lar için)
- Hastalar doz azaltmada nüks olabileceği konusunda uyarılmalı
- Nüks gösterenlerin çoğunda eski tedaviye dönünce yanıt alınmış

Remisyon oranları kullanılan ölçütlere göre değişir

Tofasitinib çalışmalarında değişen remisyon oranları



Not: Makalede anlatılan 5 çalışmadan 3'ü gösterilmektedir

Smolen JS, ve ark. Arthritis Rheum 2017

RA: İlaç kesme-azaltma çalışmaları

Table 1 DMARD tapering/withdrawal studies

Author	Acronym	Type	Arms*	N†	ERA/RA	DMARDs	MODE	IC	Type	SUS	REM‡	FO
Tanaka *et al*[24]	HONOR	UC	2	75	RA	ADA	STOP	REM	DAS28 <2.6	>6 m	48%	1
Saleem *et al*[25]	–	UC	1	47	ERA/RA	TNFi	STOP	REM	DAS28 <2.6	>6 m	15%–59%	2
Brocq *et al*[26]	–	UC	1	21	RA	TNFi	STOP	REM	DAS28 <2.6	>6 m	25%	1
Aguilar-Lonzano *et al*[28]	–	UC	1	45	RA	TOC	STOP	REM	DAS28 <2.6	–	44%	1
Naredo *et al*[50]	–	UC	1	77	RA	TNFi	TAP	REM	DAS28 <2.6	>6 m	55%	1
Iwamoto *et al*[51]	–	UC	1	40	RA	TNFi, TOC	STOP	REM	DAS28 <2.6	–	60%	0.5
Alivernini *et al*[52]	–	UC	1	42	RA	TNFi	TAP/STOP	REM	DAS44 <1.6	>6 m	61%	0.5
Tanaka *et al*[23]	RRR	UC	1	102	RA	IFX	STOP	LDA	DAS28 ≤3.2	>6 m	55%	1
van der Maas *et al*[27]	–	UC	1	51	RA	IFX	TAP	LDA	DAS28 ≤3.2	>6 m	16%–45%	1
Nishimoto *et al*[29]	DREAM	UC	1	187	RA	TOC	STOP	LDA	DAS28 ≤3.2	–	13%	1
van Herwaarden *et al*[30]	–	UC	1	22	RA	TOC	TAP	LDA	DAS28 ≤3.2	–	55%	0.5
Quinn *et al*[31]	20TNF	SA	2	20	ERA	IFX	STOP	REM	–§	–	70%	1
Klarenbeek *et al*[34]	BEST	SA	1	243	ERA	SD/IFX	TAP	REM	DAS44 <1.6	>6 m	23%	2
Nam *et al*[38]	IDEA	SA	1	14	ERA	ETA	STOP	REM	DAS44 <1.6	>6 m	42%	0.5
Nam *et al*[39]	EMPIRE	SA	1	9	EA/ERA	IFX	STOP	REM	TJC0/SJC0	–	25%	1
Huinzinga *et al*[41]	ACT-RAY	SA	1	238	RA	TOC	STOP	REM	DAS28 <2.6	–	14%	1
Detert *et al*[36]	HIT-HARD	SA	1	155	ERA	ADA	STOP	–¶	–¶	–	89%	1
Smolen *et al*[35]	OPTIMA	SA	2	207	ERA	ADA	STOP	LDA	DAS28 ≤3.2**	–	66%–81%	1
Soubrier *et al*[37]	GUÉPARD	SA	1	69	ERA	ADA	STOP	LDA	DAS28 ≤3.2	–	33%	<1
Emery *et al*[40]	AVERT	SA	1	222	ERA	ABA	STOP	LDA	DAS28 ≤3.2**	–	15%	1
ten Wolde *et al*[21]	–	RCT	2	285	RA	SD	STOP	REM	ACR	>6 m	62%	1
Ahern *et al*[22]	–	RCT	2	38	RA	SD	TAP	REM	TJC0/SJC0	>6 m	21%	0.5
Haschka *et al*[15]	RETRO	RCT	3	101	RA	All††	TAP/STOP	REM	DAS28 <2.6	>6 m	48%–61%	1
Emery *et al*[42]	PRIZE	RCT	3	193	ERA	MTX/ETA	STOP	REM	DAS28 <2.6	–	24%–63%	0.5
Fautrel *et al*[43]	STRASS	RCT	1	137	RA	TNFi	TAP	REM	DAS28 <2.6	>6 m	74%	1.5
Smolen *et al*[44]	PRESERVE	RCT	3	604	RA	ETA	TAP/STOP	LDA	DAS28 ≤3.2	>6 m	43%–79%	1
van Vollenhoven *et al*[45]	DOSERA	RCT	3	91	RA	ETA	TAP/STOP	LDA	DAS28 ≤3.2	>6 m	52%	1
van Herwaarden *et al*[46]	DRESS	RCT	2	180	RA	ADA, ETA	TAP	LDA	DAS28 ≤3.2	–	88%	1.5

Schett G, ve ark. Ann Rheum Dis 2016

STRASS: Anti-TNF injeksiyon aralarını açma çalışması

- 18 ay süreli açık randomize, non-inferiority çalışması
  - En az 1 yıldır Adalimumab veya Etanersept kullanan ve en az 6 aydır DAS28 remisyonda (<2.6) olan hastalar
- Randomize 2 gruba ayrılıyorlar:
  - Aynı tedaviye devam grubu
  - Ara açma grubu (3 ayda bir %50 ara açarak ilaç kesme girişimi)

- Ana sonlanım:
  - İki grup arasında DAS28 eğrileri arasında fark
    - İki grup arası eş değerlilik +/-%30 kabul edilmiş

Fautrel B, ve ark. Ann Rheum Dis 2016

STRASS: Doz aralarını açma protokolü

- Doz aralarını açma protokolü:
  - Etanersept 50 mg/hafta:
    - 10 günde 1 — 2 haftada 1 — 3 haftada 1 ve kesme
  - Adalimumab 40 mg/2 haftada 1:
    - 3 haftada 1 — 4 haftada 1 — 6 haftada 1 ve kesme

- Hasta vizitleri 3 ayda bir:
  - DAS28 <2.6 ise bir sonraki basamağa
  - DAS28>2.6 ise fakat artış <0.6 ise aynı basamakta devam
  - DAS28>2.6 ise ve artış >0.6 ise bir önceki basamağa dönüş

Fautrel B, ve ark. Ann Rheum Dis 2016

Çalışmaya girişte hasta özellikleri

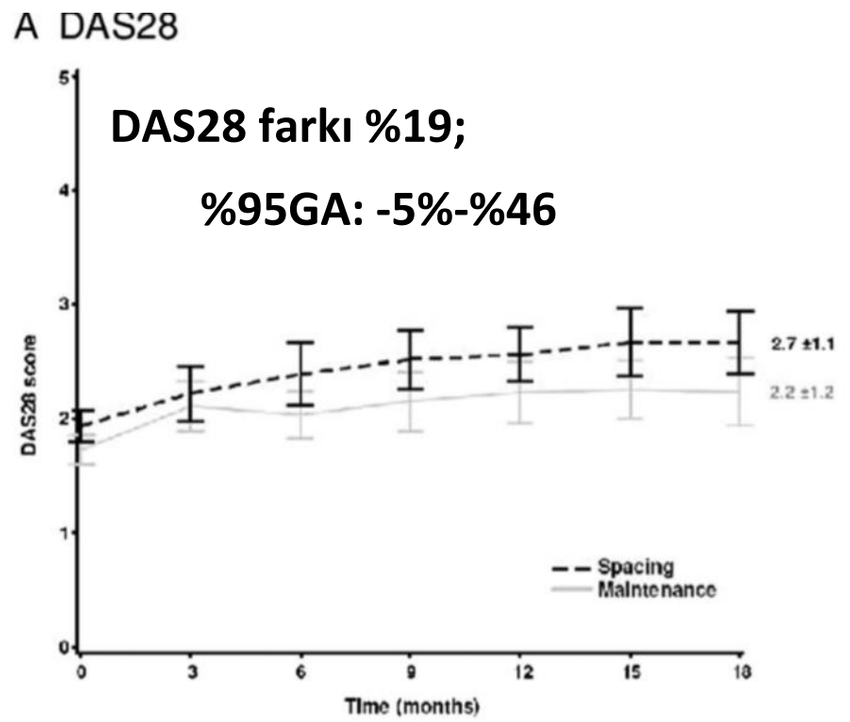
Table 1 Patient characteristics at baseline

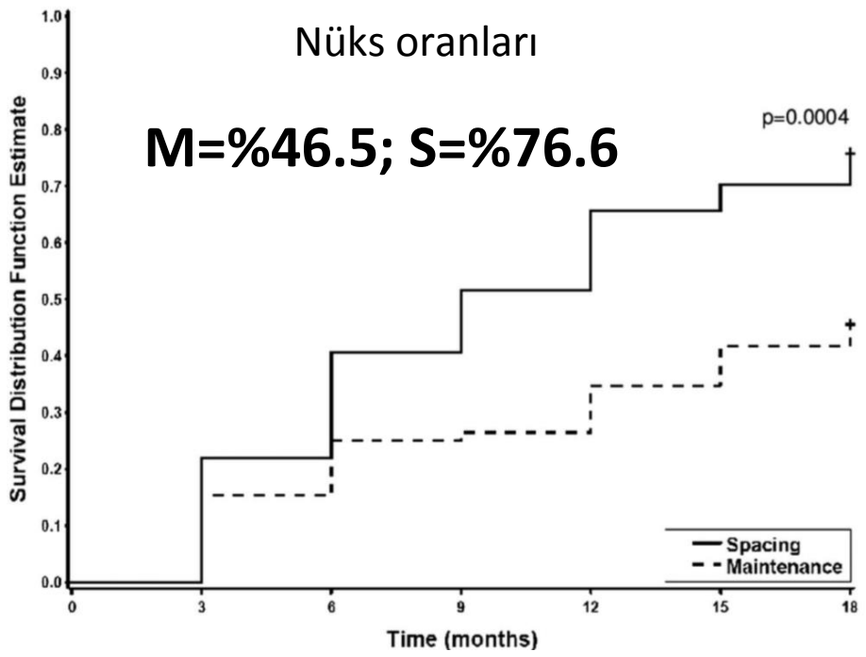
	M-arm (Maintenance) (n=73)	S-arm (Injection spacing) (n=64)
Age, years	56.4±12.0	54.3±10.7
Female sex, n (%)	54 (74.0)	53 (82.8)
Disease duration, years	11.0±10.3	8.3±5.4
IgM RF positivity, n (%)	42 (67.7)	37 (68.5)
ACPA positivity, n (%)	46 (76.7)	45 (80.4)
Erosive disease on X-rays (%)	64 (87.7)	57 (89.1)
ACR 1987 criteria, n (%)	73 (100)	64 (100)
ACR/EULAR 2010 criteria, n (%)*	64 (100)	60 (100)
Swollen joint count (28 joints)	0.2±0.5	0.2±0.6
Tender joint count (28 joints)	0.7±2.7	0.9±1.8
ESR, mm/1st hour	12.5±10.7	12.6±8.3
CRP, mg/L	2.9±2.0	2.6±1.9
DAS28	1.7±0.5	1.9±0.6
DAS44	1.0±0.5	1.1±0.5
HAQ score	0.4±0.5	0.5±0.6
Total vSHS	30.3±48.7	24.1±40.5
Satisfaction of remission criteria, n (%)		
DAS28≤2.8	73 (100)	64 (100)
CDAI≤2.8	47 (69)	30 (50)
SDAI≤3.3	50 (76)	40 (67)
Boolean remission	53 (76.0)	41 (64)

Fautrel B, ve ark. Ann Rheum Dis 2016

İlaç azaltma grubunda daha çok nüks

- Nüks:
  - İdame: %46.5; ara açma: %76.6
  - Alınan anti TNF cinsi, ek DMARD +/- sonuca etkisiz
- Yine de:
  - TNF'yi kesen hasta oranı= %39
  - Doz arası açan hasta = %36
- Nüksü ön görücü faktörler:
  - HAQ skoru (HR 2.07; %95GA=1.23-3.49)
  - RF pozitif olma (HR 1.99; %95GA=1.03-3.83)





Fautrel B, ve ark. Ann Rheum Dis 2016

RA hastalarında aşırı Adalimumab konsantrasyonunun azaltılması: Açık, randomize çalışma

- Adalimumab farmakokinetiğini etkileyerek değişik konsantrasyonlara yol açan çeşitli nedenler var.

- 5 μg/mL üstü konsantrasyonlar daha iyi klinik yanıta yol açar ancak bu aşırı doz demektir.

- Bu gibi hastaları tespit ederek konsantrasyon düzeltmek hem yan etki riskini azaltacak, hem tasarruf sağlayacaktır.

L'Ami MJ ve ark. Ann Rheum Dis 2018

RA hastalarında aşırı Adalimumab konsantrasyonunun azaltılması: Açık, randomize çalışma

- 28 haftalık, açık çalışma
- En az 28 hafta süreyle Adalimumab kullanan, 6 ay boyunca ilacı terk etmeyeceği düşünülen ve doz ayarlaması gerekmeyen hastalarda adalimumab serum konsantrasyonu tespiti
- 8 μg/mL üstü bulunanlar: 1:1 olarak - doz açma (3 haftada bir) - aynı doz tedavi - 28 hafta takip
- Ana sonlanım: DAS28 ESH'da değişim

L'Ami MJ ve ark. Ann Rheum Dis 2018

RA hastalarında Adalimumab konsantrasyonları belirgin değişiklik göstermekte

- Toplam 147 hasta
- Adalimumab konsantrasyonu:
  - 108 (%73) hastada: >5 μg/mL
  - 55 (%37) hastada: >8 μg/mL (randomize edilen grup)

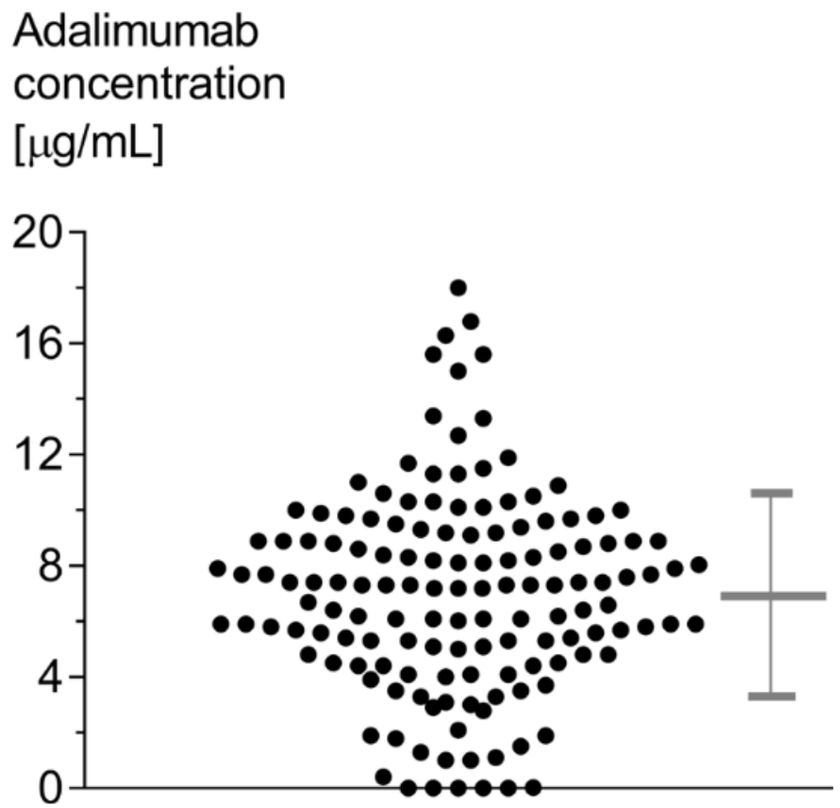


Figure 1 Wide variation exists in adalimumab concentrations (μg/mL) of screened patients. Each dot represents one patient. Patients with adalimumab concentration above 8 μg/mL were eligible to participate in the study. Mean and SD are shown in lines on the right.

L'Ami MJ ve ark. Ann Rheum Dis 2018

Hasta özellikleri

Table 1 Demographics, previous and concomitant therapies, and disease status

	Interval prolongation (n=27)		Continuation (n=27)	
	Baseline	Week 28	Baseline	Week 28
Demographics				
Age, mean±SD years	60 ± 10	–	58 ± 13	–
Female, n (%)	25 (93)	–	26 (96)	–
BMI, mean±SD	24.8 ± 5.0	–	23.8 ± 4.3	–
Previous therapies				
Prior DMARDs, median (IQR)	3 (2–3)	–	2 (2–3)	–
Prior biologic, n (%)	4 (15)	–	3 (11)	–
Adalimumab treatment, median (IQR) years	6.0 (2.9–8.0)	–	5.5 (1.8–8.3)	–
Concomitant therapies				
MTX use, n (%)	26 (96)	25 (93)	25 (93)	25 (93)
MTX dosage, median (IQR) mg/week	20 (15–21)	15 (11–20)	15 (10–20)	15 (10–20)
Prednisone use, n (%)	4 (15)	4 (15)	1 (4)	0 (0)
Disease status				
Disease duration, median (IQR) years	11 (8–18)	–	11 (6–19)	–
ACPA positive, n (%)	18 (67)	–	21 (78)	–
IgM-RF positive, n (%)	20 (74)	–	20 (74)	–
Erosive disease, n (%)	17 (63)	–	17 (63)	–
Primary outcome: DAS28-ESR, mean±SD	2.0 ± 0.8	1.9 ± 0.7	1.6 ± 0.7	2.0 ± 0.9
Patient's pain, median (IQR) mm	15 (3–38)	17 (4–34)	10 (6–21)	13 (9–22)
Patient's global, median (IQR) mm	15 (3–37)	16 (4–37)	15 (11–25)	19 (8–35)
Physician's global, median (IQR) mm	4 (3–14)	9 (2–21)	12 (5–17)	15 (7–26)
Swollen joint count, median (IQR)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
Tender joint count, median (IQR)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
ESR, median (IQR) mm/hour	9 (5–18)	7 (5–18)	5 (3–11)	7 (4–14)
CRP, median (IQR) mg/L	1 (1–3)	1 (1–2)	1 (1–3)	1 (1–2)

Adalimumab konsantrasyonları yüksek olan RA hastalarında doz arası açılabilir

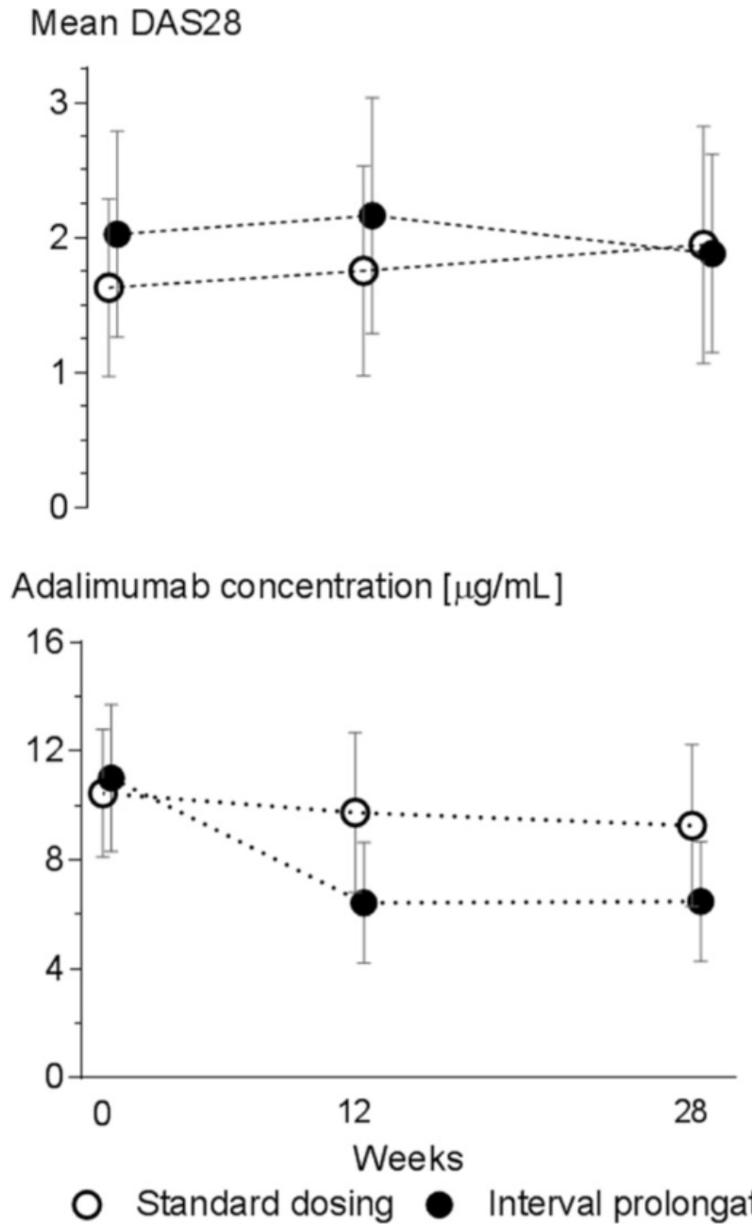


Figure 2 Mean (SD) disease activity score of 28 joints (DAS28) and mean (SD) adalimumab concentration (µg/mL) after interval prolongation or continuation of the standard dose.

- Ortalama DAS28:
  - Doz açma grubunda biraz düzeliyor
  - Sabit doz grubunda biraz bozuluyor
- Adalimumab konsantrasyonu:
  - Doz açma grubunda 10,6—6,6 µg/mL
    Sabit grupta: 10,4—9,3 µg/mL
- Sonuç:
  - Adalimumab kullanan ve remisyonda olan hastaların %73'ünde aşırı konsantrasyon var.
  - Bu hastalarda doz arası açılabilir.
  - Bu durum hasta başına yılda 5000 € tasarruf sağlar
  - Yan etki gelişme riskinde azalma

L'Ami MJ ve ark. Ann Rheum Dis 2018

Anti TNF'ye sekonder yanıtsızlık gösteren RA ve AS hastalarında immünojenisite

- İnflamatuar hastalıklarda ikincil yanıt kaybı %30
- Yanıt kaybının büyük kısmı ilaca karşı antikor gelişimi sonucu
- Çok merkezli, kesitsel, gözlem çalışması
- Etanersept, Adalimumab ya da İnfliximab alan ve bunlara karşı ikincil yanıtsızlığı olan AS, RA, PsAlı hastalar
- İkincil yanıtsızlık: En az 3 ay süreyle iyi klinik yanıt sonrası aynı ilaçta iken orta-yüksek hastalık aktivitesi

Balsa A, ve ark. Rheumatology (Oxford) 2017

Anti TNF'ye sekonder yanıtsızlık gösteren RA ve AS hastalarında immünojenisite

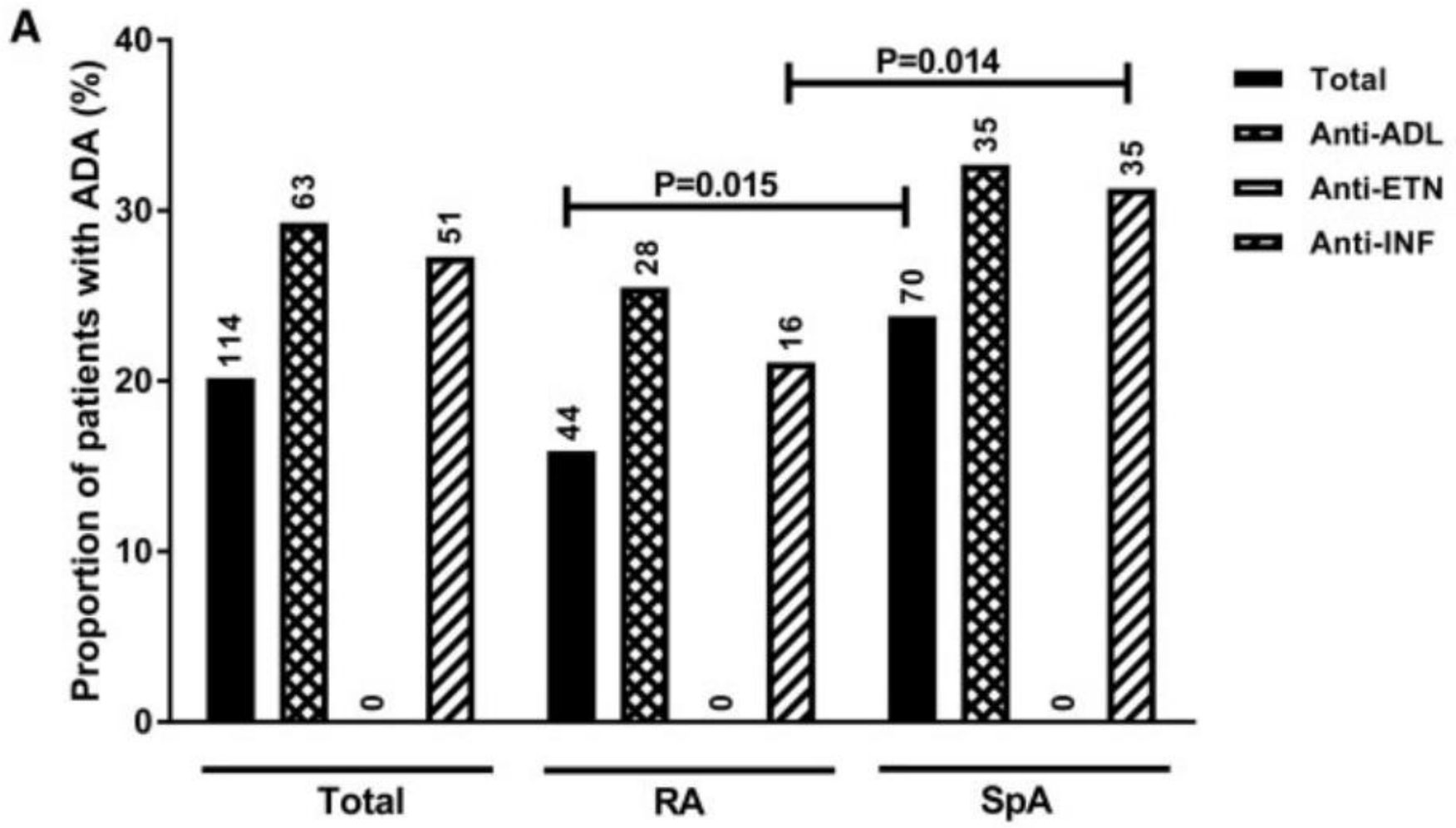
Hasta özellikleri

Parameter		SpA	RA	*P*-value[a]	Total
Female	*N*	293	275	<0.001	568
	n (%)	114 (38.9)	220 (80.0)		334 (58.8)
Age, years	*N*	292	274	<0.001	566
	Mean (S.D.)	47.9 (11.5)	56.3 (12.1)		52.0 (12.5)
Disease duration, years	*N*	288	266	0.075	554
	Mean (S.D.)	12.5 (10.2)	13.9 (8.7)		13.2 (9.5)
Anti-TNF drug treatment	*N*	294	276	<0.05	570
Adalimumab	*n* (%)	107 (36.4)	110 (39.9)		217 (38.1)
Etanercept	*n* (%)	75 (25.5)	90 (32.6)		165 (28.9)
Infliximab	*n* (%)	112 (38.1)	76 (27.5)		188 (33.0)
Duration of current treatment, months	*N*	290	272	0.004	562
	Mean (S.D.)	50.7 (40.7)	60.9 (42.8)		55.6 (42.0)
Concomitant DMARDs	*N*	294	276	<0.0001	570
	n (%)	138 (46.9)	229 (83.0)		367 (64.4)
MTX	*n* (%)	103 (74.6)	176 (76.9)		279 (76.0)
LEF	*n* (%)	16 (11.6)	50 (21.8)		66 (18.0)
SSZ	*n* (%)	24 (17.4)	7 (3.1)		31 (8.4)

[a]Pearson's χ^2 test. N: total number of patients evaluated; n: number of patients in that parameter.

Balsa A, ve ark. Rheumatology (Oxford) 2017

Sekonder yanıtsızlıkta ilaca karşı antikor gelişimi = %20

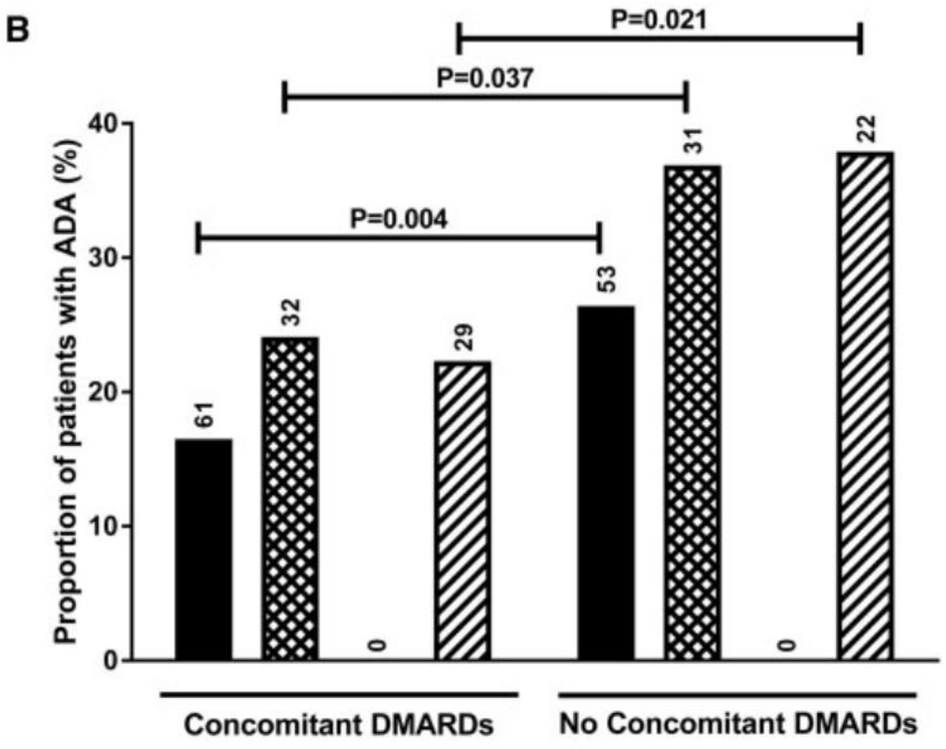


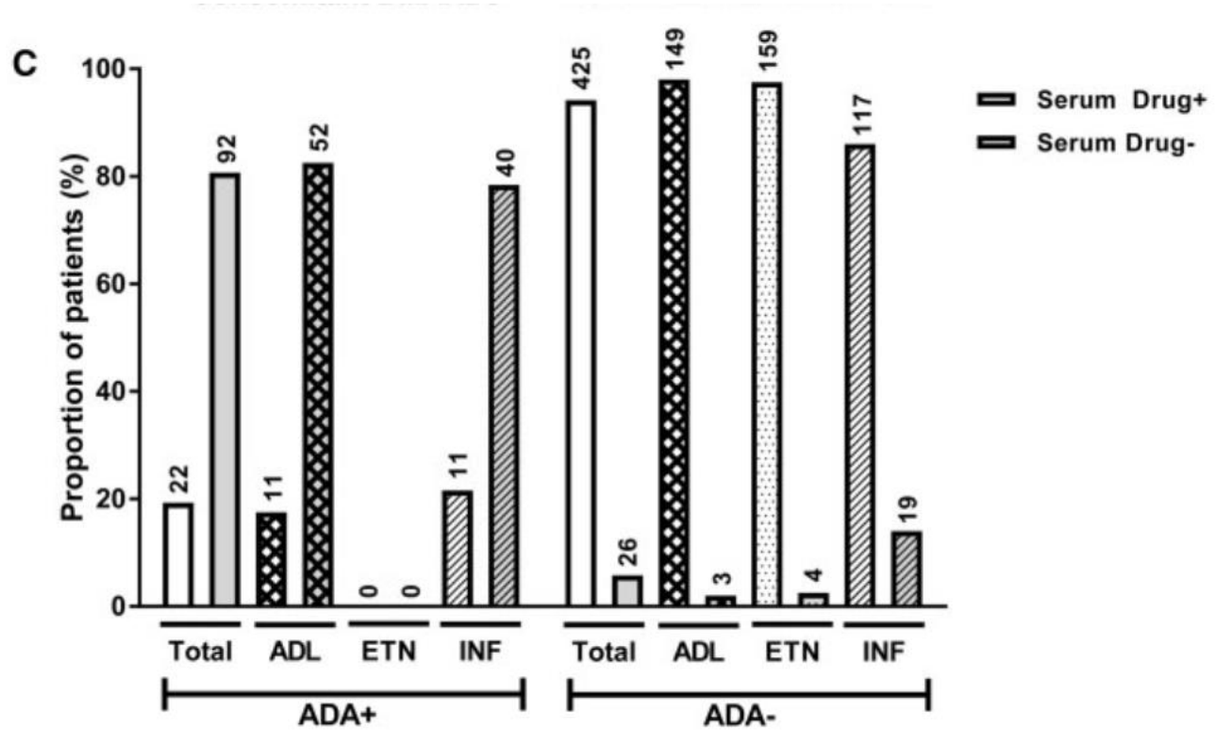
- İlaca karşı antikor (İKA): 114/570 = %20; SpA’da İKA: %24; RA’da İKA: %16 (*p*=0.015)
- Anti Adalimumab: 63/215 = %29; Anti İnfliximab: 51/187 = %27
- Anti Etanersept: 0

Balsa A, ve ark. Rheumatology (Oxford) 2017

Anti TNF'ye sekonder yanıtsızlık gösteren RA ve AS hastalarında immünojenisite

İlaca karşı antikor gelişimi





- Anti TNF yanında DMARD alanlarda İKA monoterapiye göre anlamlı düşük
- İKA tespit edilenlerin %81'inde serumda tespit edilen ilaç yok.

Balsa A, ve ark. Rheumatology (Oxford) 2017

Sonuç

- RA, SpA’da sekonder yanıtsızlıkta İKA = %20
- Adalimumab ve infliximab’a karşı İKA oranları benzer. Etanersept’e karşı ADA yok.
- İKA geliştirenlerin %80’inde serumda tespit edilir ilaç yok.
- İmmünojenesite dışında ikincil etkisizlikte başka faktörlerin rolü olmalı

Balsa A, ve ark. Rheumatology (Oxford) 2017

TNF inhibitörleri: Son 2 yılda göze çarpan yayınlar

- *İki ilacın doğrudan karşılaştırılması*
- *Doz azaltma çalışmaları*
- Güvenlik çalışmaları
- *Biobenzer - orijinal ilaç karşılaştırmaları*

Biyolojik ajan kullanan RA hastalarında melanom riski: 11 Avrupa veritabanı ortak verisi

- Melanom 100.000 de 11 sıklıkla en yaygın 6. kanser.
- İmmünosupresif kullananlar ve AİDS'lilerde risk artışı mevcut
- Biyolojik almayan RA'lılarda melanom riski için çelişen sonuçlar bildirilmiş.
- TNF'nin melanom gelişimini engelleyici rolü olabilir - lokal uygulanan yüksek doz TNF melanoma karşı güçlü bir ajan gibi etki göstermiş.
- RCT ve gözlemsel çalışmaların meta-analizleri anti-TNF alan RA'Iılarda melanom ve non-melanom kanser sıklığında artış bildirmişler.

Mercer LK, ve ark. Ann Rheum Dis 2017

Yöntem

- EULAR - Veritabanı ve Gözlemsel çalışmalar çalışma grubu
- 9 ülkeden 11 biyolojik veritabanı: Fransa (3 veritabanı), İsveç, Çek, İngiliz, Danimarka, İtalyan, Alman, Portekiz, İsviçre
- Bu veritabanlarına kayıtlı RA hastaları; daha önce melanomu olanlar dışlanmış. İn situ melanom alınmış.
- Anti TNF için:
  - Anti TNF öncesi non TNF biyolojikler dışlanmış (Anakinra hariç)
  - Primer analizde: Her hangi bir zamanda anti TNF almış - En son ilaç - o anki ilaç tanımları
  - Non-TNF için: Daha önce anti TNF ilaç almaya izin var.
- Takip: İlk ilaçtan melanom/ölüm/ya da çalışma bitimine kadar süre

Mercer LK, ve ark. Ann Rheum Dis 2017

Yöntem

	Annual incidence of melanoma in the general population (per 100 000)		
	Total	**Males**	**Females**
Sweden	47.1	51.3	42.9
Denmark	52.2	53.3	51.2
UK	30.6	32.1	29.1
Germany	31.6	35.1	28.0
Czech Republic	34.0	40.0	28.0
France	22.9	23.3	22.5
Switzerland	48.6	54.5	42.7
Portugal	11.6	11.0	12.1
Italy	27.9	33.0	22.8

- Melanom sıklığı ülkeden ülkeye fark gösteriyor.
- Bu nedenle her olgu için risk kendi ülkesine göre hesaplanmış.

Mercer LK, ve ark. Ann Rheum Dis 2017

Hasta özellikleri

Table 2 Baseline characteristics of biologic-naïve, TNFi rituximab, tocilizumab or abatacept ever-exposed RA patients

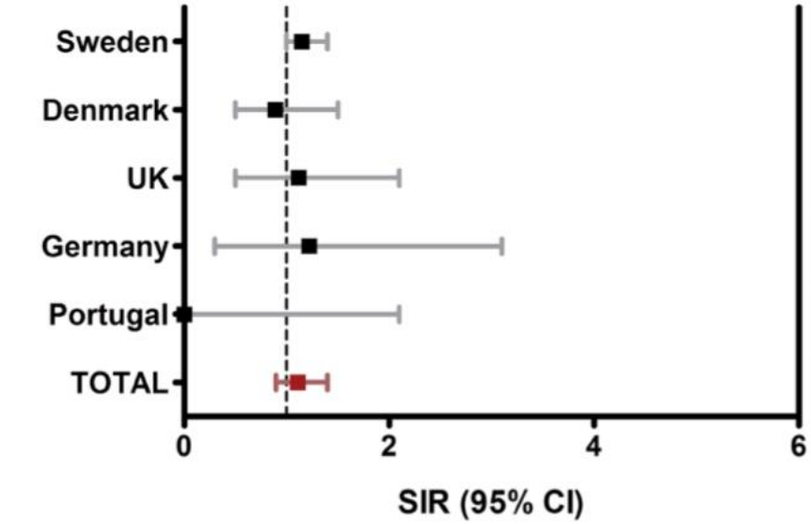
	Biologic-naïve	TNFi	Rituximab	Tocilizumab	Abatacept
Patients (n)	68 411	48 304	9431	2606	1563
Follow-up time (pyrs)	300 012	242 814	28 705	4053	4399
Female (%) (range)	72.1 (71–79)	75 (74.2–87)	78.4 (76.1–80.5)	78.8 (77–80.2)	78.4 (77–79.2)
Mean age (range)	61.1 (57–61.8)	55.0 (50.3–56.5)	58 (57.5–58.6)	56.5 (56–56.8)	57.4 (56–58.2)
Mean of median disease duration (range)	5.7 (4–13)	8.5 (6.2–12)	12.8 (8.6–17)	10.3 (6–13.5)	13.3 (8–16)
Mean DAS28 (range)	4.0 (3.6–5.1)	5.3 (3.8–6.6)	5.4 (4.3–5.7)	5.2 (5.1–5.3)	5.3 (5.3–5.4)
Mean HAQ (range)	1.0 (0.8–1.5)	1.4 (0.8–2)	1.5 (1.2–1.6)	1.4	1.5

- Toplam: 130.315 hasta - 579.983 hasta yılı takip. Hasta demografilerinde ülkeden ülkeye fark var.
- Toplam melanomlu hasta = 287

Mercer LK, ve ark. Ann Rheum Dis 2017

Sonuçlar

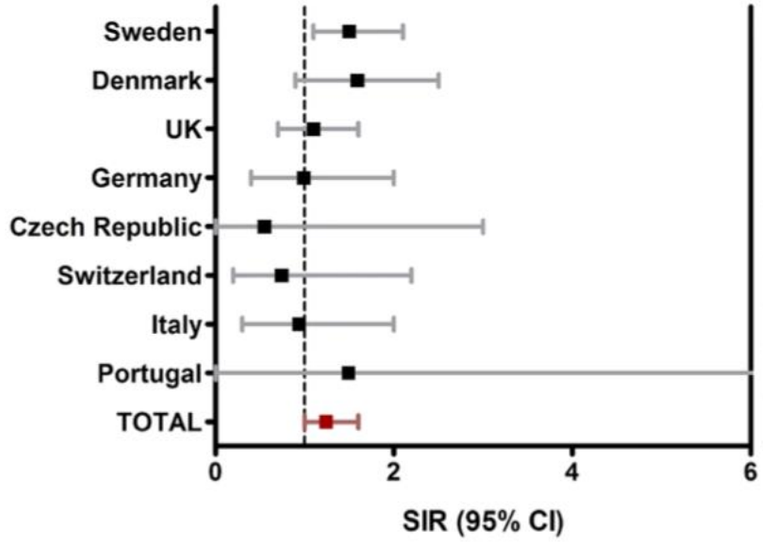
A



Obs	1000 person-years	SIR
133	222	1.2
14	27	0.9
9	23	1.1
4	10	1.2
0	17	0
160	300	1.1

Melanomlu biyolojik naif = 160 hasta

B



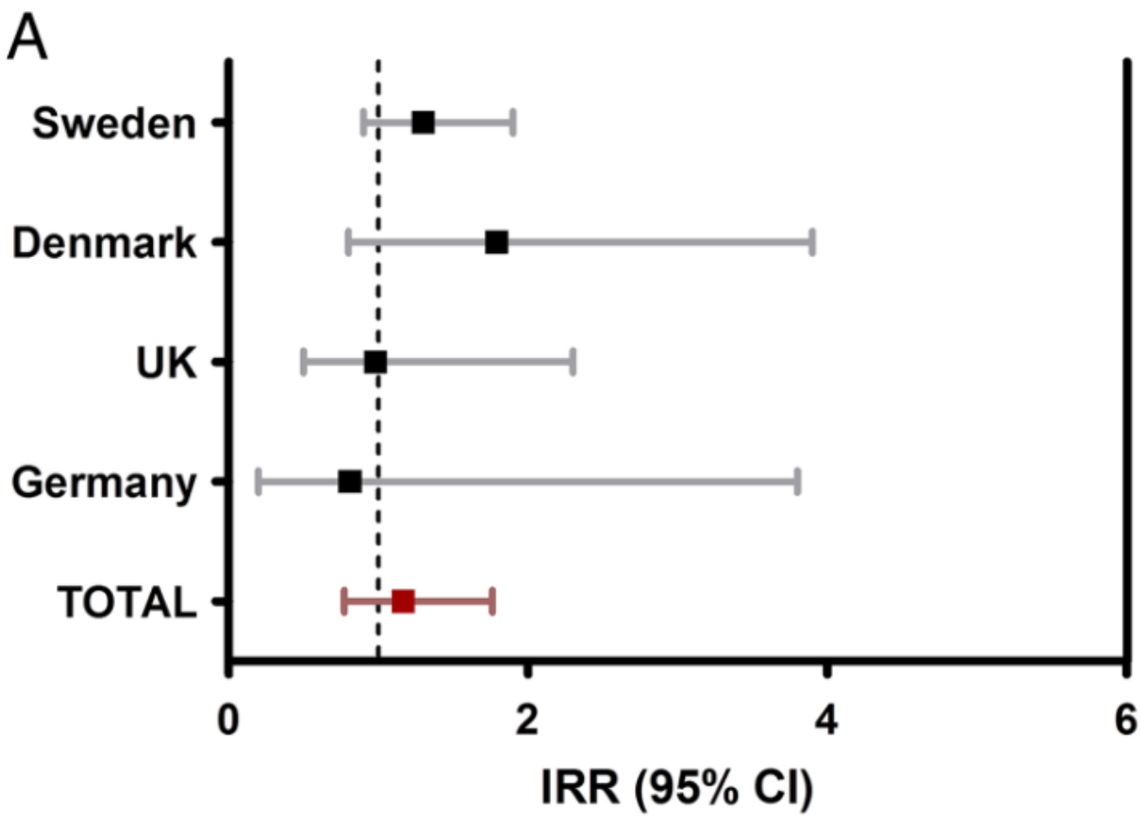
Obs	1000 person-years	SIR
39	59	1.5
18	22	1.6
31	90	1.1
7	23	1.0
1	8	0.6
3	16	0.7
6	16	0.9
1	7	1.5
106	242	1.2

Melanomlu anti TNF almış = 106 hasta

Genel topluma göre SIR değerleri anlamlı değil

Mercer LK, ve ark. Ann Rheum Dis 2017

Sonuçlar



Biyolojik naiflere göre her hangi bir anda anti TNF alanlarda IRR

- Biyolojik naiflere göre her hangi bir anda anti TNF almış hastalarda melanom için IRR'de anlamlı artış yok
- Subgrup analizleri erkek ve 50-74 yaş arası olanlarda da anlamlı artış göstermemiş.
- Sonuç olarak bu çalışma anti TNF alımıyla lenfoma riskinde artış bulmamıştır.

Mercer LK, ve ark. Ann Rheum Dis 2017

Editöre mektup

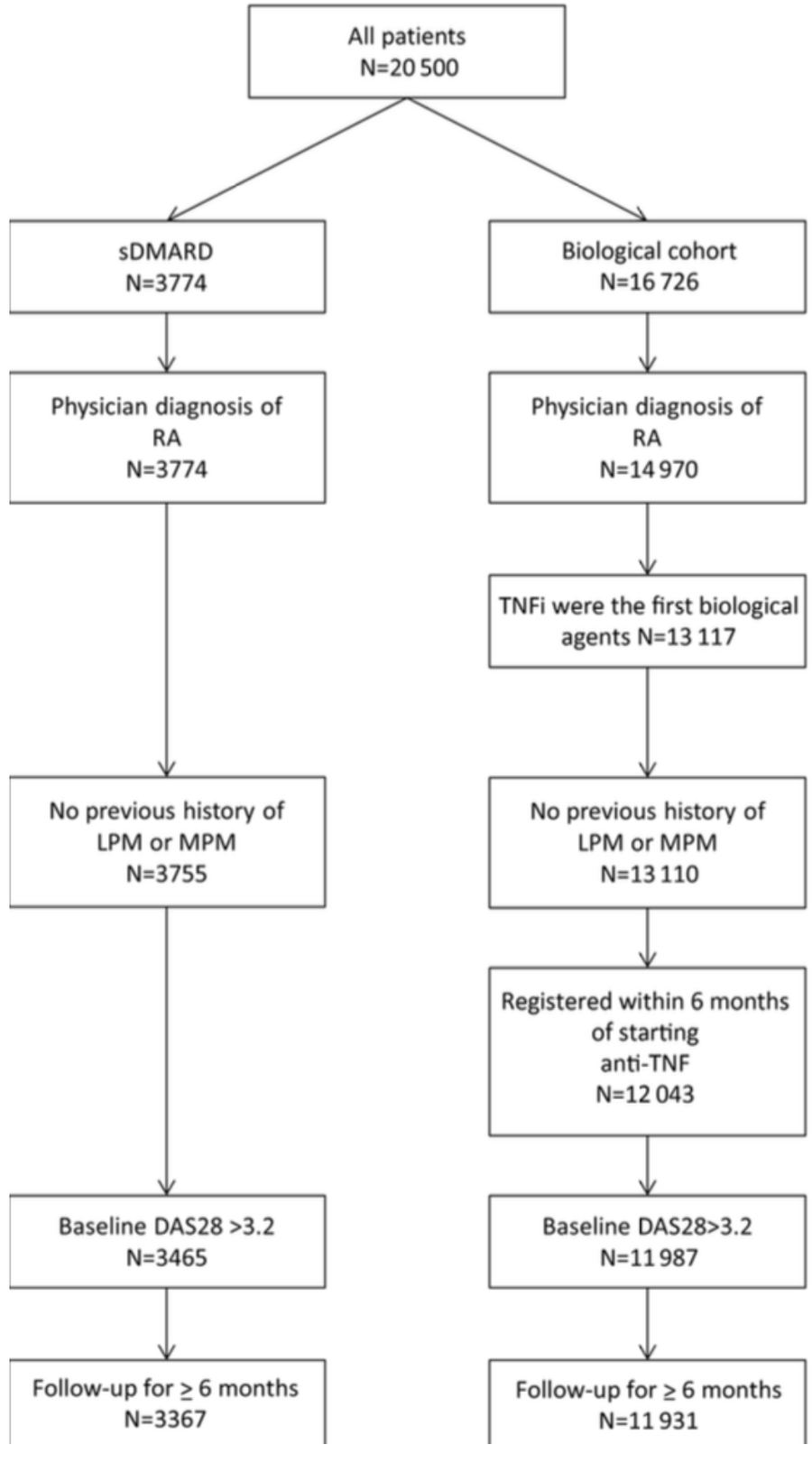
Just prior to the publication of this report, we had conducted a systematic review of observational studies reporting the risk of melanoma in patients with RA treated with TNFi and found a 90% increased risk compared with the general population (pooled SIR 1.9 (95% CI 1.5 to 2.3); n=6 studies) and a 60% increased risk compared with patients treated with non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (nbDMARDS) (pooled IRR 1.6 (95% CI 1.2 to 2.2); n=5 studies).[4]

Avusturalya'dan bir grup gözlemsel çalışmaların sistematik taramasında genel topluma göre %90, non-biyolojik DMARD'lara göre %60 risk artışı bulduklarını bildirmişlerdir.

Olsen CM, Green AC. Ann Rheum Dis 2017

Anti TNF kullanan RA hastalarında Lenfoma riski (İngiliz Romatoid Artrit Biyolojik Veritabanı)

- İngiliz Biyolojik RA Veritabanı (BSRBR-RA) 2001 -
- Anti TNF başlanan RA hastaları /kDMARD kullanan kontrol grubu
- kDMARD kolundan biyolojiğe geçenlerin ilk biyolojiğe kadar olan süreleri dikkate alınıyor.
- Lenfoma tanısı için histoloji ya da Ulusal Kanser veritabanı bilgisi şart koşuluyor.
- Anti TNF kesilse bile takip sürdürülüyor.
- Hasta/hastalık özellikleri ayarlanıyor



Mercer LK, ve ark. Ann Rheum Dis 2017

Hasta özellikleri

- Etanersept: 4144 (%35)
- İnfliximab: 3499 (%29)
- Adalimumab: 4288 (%36)
- Biyolojik kohortu daha genç, kadın fazla, hastalık daha ağır, uzun süreli, daha fazla kortizon ve kDMARD kullanmış.

Table 1 Baseline characteristics

	csDMARD n=3367	All TNFi n=11 931	p Value
Mean age: years (SD)	60 (12)	56 (12)	<0.001
Females: %	2477 (74)	9115 (76)	<0.001
Smoking history n (%)			
Current smoker	795 (24)	2595 (22)	0.001
Former smoker	1335 (40)	4530 (38)	
Never smoked	1222 (36)	4727 (40)	
Not recorded	15 (0)	79 (1)	
Ethnicity n (%)			
White	2561 (76)	9848 (83)	<0.001
Other	64 (2)	410 (3)	
Not recorded	742 (22)	1673 (14)	
Mean DAS28 (SD)	5.3 (1.1)	6.6 (0.9)	<0.001
Mean HAQ (SD)	1.5 (0.7)	2.0 (0.6)	<0.001
Median disease duration: years (IQR)	6 (1, 15)	11 (6 19)	<0.001
Baseline steroid use: n (%)	759 (23)	5259 (44)	<0.001
Number of prior csDMARD: median (IQR)	2 (1, 3)	4 (3, 5)	<0.001
Comorbidity*: n (%)			
None	1397 (41)	5530 (46)	<0.001
1 comorbidity	1163 (35)	4098 (34)	
2 comorbidities	560 (17)	1691 (14)	
≥3 comorbidities	247 (7)	612 (5)	
Prior solid cancer: n (%)	122 (4)	170 (1)	<0.001

*Hypertension, ischaemic heart disease (myocardial infarction or angina), stroke, lung disease (asthma, bronchitis or emphysema), diabetes mellitus, depression, renal disease and liver disease.

Mercer LK, ve ark. Ann Rheum Dis 2017

Anti TNF kullanan RA hastalarında Lenfoma riski

- Toplam Lenfomalı hasta: 114;

- Kontrol grubu: 30 hasta - 19473 hy;
- Anti TNF grubu: 84 hasta - 95126 hy;

- kDMARD'a göre anti TNF için lenfoma gelişim riski:
  - HR: 1 (%95GA: 0.56-1.8)

- Anti TNF ilaçlar arasında lenfoma gelişiminde fark yok.

Table 3 Association between exposure to TNFi and lymphoma

	csDMARD N=3367	TNFi N=11 931
Total follow-up time (pyrs)	19 473	95 126
Lymphomas	30	84
Incidence rate per 100 000 pyrs (95% CI)	154 (104 to 220)	88 (70 to 109)
Unadjusted HR (95% CI)	Referent	0.61 (0.40 to 0.92)
Age-adjusted and sex-adjusted HR (95% CI)	Referent	0.75 (0.49 to 1.15)
PD-adjusted HR (95% CI)	Referent	1.00 (0.56 to 1.80)
On TNFi (plus 90 days)*		
Follow-up time (pyrs)	15 167	57 949
Lymphomas	25	63
PD-adjusted HR (95% CI)	Referent	1.17 (0.60 to 2.26)
Excluded time after switched to second biological drug*		
Follow-up time (pyrs)	15 167	55 167
Lymphomas	25	52
PD-adjusted HR (95% CI)	Referent	1.12 (0.58 to 2.18)
Cancer registry-only reported lymphomas		
Follow-up time (pyrs)	19 473	95 126
Lymphomas	27	76
PD-adjusted HR (95% CI)	Referent	1.02 (0.55 to 1.90)
Hodgkin's lymphomas (HL)		
Incidence rate of HL per 100 000 pyrs (95% CI)	26 (8 to 60)	13 (7 to 22)
PD-adjusted HR for HL (95% CI)	Referent	0.54 (0.12 to 2.50)
Non-Hodgkin's lymphomas (NHL)		
Incidence rate of NHL per 100 000 pyrs (95% CI)	128 (83 to 190)	75 (58 to 94
PD-adjusted HR for NHL (95% CI)	Referent	1.10 (0.58 to 2.08)
DLBCL		
Incidence rate of DLBCL per 100 000 pyrs (95% CI)	67 (36 to 114)	56 (42 to 73)
PD-adjusted HR for DLBCL (95% CI)	Referent	1.54 (0.60 to 3.95)

Table 2 Characteristics of lymphomas

	csDMARD N=3367	TNFi N=11 931	Most recent TNFi		
			Adalimumab N=4288	Etanercept N=4144	Infliximab N=3499
Total follow-up time (pyrs)	19 473	95 126	33 354	40 619	21 150
Median follow-up per subject (IQR)	6.5 (3.8, 8.0)	8.6 (6.7, 9.7)	6.2 (3.5, 8.0)	5.9 (1.4, 9.1)	8.1 (3.8, 9.2)
Lymphomas	30	84	34	29	21
Sources of reporting of lymphomas					
Cancer registry (%)	27 (90)	76 (90)	30 (88)	25 (86)	21 (100)
Subtypes of lymphoma: N (%)					
HL	5 (17)	12 (14)	4 (12)	5 (17)	3 (14)
NHL					
DLBCL	10 (33)	31 (37)	19 (56)	5 (17)	7 (33)
FL	1 (3)	18 (21)	5 (15)	6 (21)	7 (33)
CLL/small lymphocytic	3 (10)	8 (9)	2 (6)	4 (14)	2 (10)
MALToma	0	4 (5)	1 (3)	3 (10)	0
Mantle cell	3 (10)	0	0	0	0
Burkitt	1 (3)	0	0	0	0
B cell NHL NOS	5 (17)	8 (9)	2 (6)	4 (14)	2 (10)
T cell	2 (7)	3 (4)	1 (3)	2 (7)	0

CLL, chronic lymphocytic leukaemia; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; HL, Hodgkin's lymphoma; MALToma, mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; NOS, not otherwise specified; pyrs, patient-years; TNFi, tumour necrosis factor inhibitors.

Bu çalışma sonuçlarına göre anti TNF'lerin 5 yıla varan kullanımında lenfoma artışı olmuyor.

Mercer LK, ve ark. Ann Rheum Dis 2017

Anti TNF kullanan RA hastalarında Lenfoma riski

- **Çalışmanın yapıldığı yer**: İllinois Üniversitesi Farmakoepidemiyoloji, Halk Sağlığı, Hematoloji-Onkoloji Bölümleri

- **Destekleyici**: NIH

- **Hasta kaynağı**: 90 Milyon kişilik ticari sigorta veritabanı (hastaneye yatış, ayaktan takip ve ilaç kullanımı bilgileri var)

- **Hastalar**: 2010-2014 arası RA, PsA, AS tanısıyla izlenen ve anti TNF endikasyonu olan >18 yaş hastalar

- **Yöntem**: Olgu kontrol çalışması

- **Kontrol grubu**: Benzer özellik ve takip süresi olan ama lenfoma çıkarmayanlar

- **Takip süresi**: İlk tanıdan kanser çıkması / sigortadan ayrılma /ya da 2015 sonuna kadar geçen süre

Calip GS ve ark. Int J Cancer 2018 Mart

Hasta özellikleri

- Toplam: 101 lenfoma olgusu - 984 kontrol ile eşleştiriliyor:
  - Yaş, cinsiyet, romatolojik hastalık bakımından her iki grup eş özellikte
  - Anti TNF kullanım öyküsü: Lenfomalılarda %33; Kontrollerde %20
  - Anti TNF kullanma öyküsü olanlar daha genç ve daha çok AS, PsA'lı

Table 1. Characteristics of study subjects by case-control status

	Controls (n=984) n	(%)	Cases (n=101) n	(%)	*P* *
Gender					
Female	662	(67.3)	68	(67.3)	0.99
Male	322	(32.7)	33	(32.7)	
Age, years					
Median (interquartile range)	58	(51 – 67)	58	(53 – 68)	0.97
30-34	18	(1.8)	2	(2.0)	0.99
35-39	38	(3.9)	4	(4.0)	
40-44	50	(5.1)	5	(5.0)	
45-49	90	(9.1)	9	(8.9)	
50-54	160	(16.3)	16	(15.8)	
55-59	180	(18.3)	19	(18.8)	
60-64	170	(17.3)	17	(16.8)	
65-69	70	(7.1)	7	(6.9)	
70-74	95	(9.7)	10	(9.9)	
75-79	70	(7.1)	7	(6.9)	
80-84	27	(2.7)	3	(3.0)	
85-89	16	(1.6)	2	(2.0)	
Rheumatologic indication for TNFI therapy					
Rheumatoid arthritis	860	(87.4)	87	(86.1)	0.92
Psoriatic arthritis	83	(8.4)	9	(8.9)	
Ankylosing spondylitis	41	(4.2)	5	(5.0)	
Comorbid conditions					
Sjogren's syndrome	23	(2.3)	1	(1.0)	0.72
Systemic lupus erythematosus	31	(3.2)	2	(2.0)	0.76
Celiac disease	2	(0.2)	0	(0.0)	0.82
Charlson comorbidity index at baseline					
0	575	(58.4)	50	(49.5)	0.03
1	262	(26.6)	26	(25.7)	
2+	129	(13.1)	23	(22.8)	
Ever use of medications in follow up					
Prescription NSAIDs	612	(62.2)	50	(49.5)	0.01
Oral corticosteroids	650	(66.1)	78	(77.2)	0.02
Any conventional DMARDs	703	(71.4)	71	(70.3)	0.81
Hydroxychloroquine	322	(32.7)	29	(28.7)	0.41
Sulfasalazine	115	(11.7)	8	(7.9)	0.26
Methotrexate	474	(48.2)	52	(51.5)	0.53
Leflunomide	81	(8.2)	8	(7.9)	0.91
Any TNFI	199	(20.2)	33	(32.7)	<0.01
Etanercept	104	(10.6)	16	(15.8)	0.11
Infliximab	42	(4.3)	5	(5.0)	0.75
Adalimumab	85	(8.6)	14	(13.9)	0.08
Golimumab	12	(1.2)	2	(2.0)	0.38
Certolizumab pegol	9	(0.9)	1	(1.0)	0.94

* To compare differences by case-control status we used chi-square test for categorical variables (Fisher's exact test with cells <5) and Wilcoxon rank-sum test for medians

Calip GS ve ark. Int J Cancer 2018 Mart

Anti TNF kullanan RA hastalarında Lenfoma riski

Sonuçlar

Table 3. Conditional multivariable logistic regression models relating ever use of TNF inhibitors, duration of use and combination treatment with conventional DMARDs to risk of non-Hodgkin lymphoma

	No. cases (%)	No. controls (%)	OR	Model 1[a] 95% CI	*P*	OR	Model 2[b] 95% CI	*P*
TNF inhibitor ever/never use								
Never used TNF inhibitors	68 (67.3)	785 (79.8)	1.00	Ref.		1.00	Ref.	
Ever used TNF inhibitors	33 (32.7)	199 (20.2)	2.09	(1.29, 3.40)	<0.01	1.93	(1.16, 3.20)	0.01
Duration of TNF inhibitor use								
Never used TNF inhibitors	68 (67.3)	785 (79.8)	1.00	Ref.		1.00	Ref.	
<1.5 years	12 (11.9)	70 (7.1)	1.91	(0.93, 3.91)	0.08	1.79	(0.89, 3.62)	0.10
1.5 to 2.5 years	13 (12.9)	61 (6.2)	3.33	(1.44, 7.71)	<0.01	3.29	(1.33, 8.16)	0.01
>2.5 years	8 (7.9)	68 (6.9)	1.25	(0.45, 3.44)	0.66	1.02	(0.34, 3.04)	0.97
				P-trend: 0.02			*P*-trend: 0.05	
History of treatment with conventional DMARDs								
Never used TNF inhibitors or conventional DMARDS	19 (18.8)	238 (24.2)	1.00	Ref.		1.00	Ref.	
Conventional DMARDs only	49 (48.5)	547 (55.6)	1.14	(0.64, 2.03)	0.66	1.11	(0.61, 2.00)	0.74
TNF inhibitors only	11 (10.9)	43 (4.4)	3.71	(1.46, 9.44)	0.01	3.52	(1.33, 9.37)	0.01
Both conventional DMARDs and TNF inhibitors	22 (21.8)	156 (15.9)	1.97	(1.00, 3.90)	0.05	1.74	(0.86, 3.53)	0.12

a. Model 1 adjusted for age, gender and rheumatologic indication
b. Model 2 adjusted for age, gender, rheumatologic indication, Charlson comorbidity score, use of oral corticosteroids, use of prescription NSAIDs, use of conventional DMARDs

- Anti TNF - Lenfoma riski:
  - Yaş, cinsiyet, hastalık ayarlı: OR: 2.09 (%95CI: 1.29-3.4)
  - DMARD, kortizon,CCI skor ayarlı: OR: 1.93 (%95CI: 1.16-3.2)
- Anti TNF'yi 1.5-2.5 yıl kullananlarda OR=3.29; %95GA: 1.33-8.16
- Sadece anti TNF kullanmış olmak: OR=3.52; %95GA: 1.33-9.37

*Charlson Comorbidity Index

Calip GS ve ark. Int J Cancer 2018 Mart

Sonuçlar

Table 4. Conditional multivariable logistic regression models relating type of TNF inhibitor use to risk of non-Hodgkin lymphoma

	No. cases (%)	No. controls (%)	Model 1[a] OR	Model 1[a] 95% CI	Model 1[a] *P*	Model 2[b] OR	Model 2[b] 95% CI	Model 2[b] *P*
TNF fusion protein (etanercept)								
Never used any TNFI	68 (67.3)	785 (79.8)	1.00	Ref.		1.00	Ref.	
Used TNF fusion protein (etanercept) only	13 (12.9)	67 (6.8)	2.71	(1.35, 5.45)	0.01	2.73	(1.40, 5.33)	<0.01
Anti-TNF monoclonal antibodies								
Never used any TNFI	68 (67.3)	785 (79.8)	1.00	Ref.		1.00	Ref.	
Used anti-TNF monoclonal antibodies only	17 (16.8)	95 (9.7)	2.17	(1.13, 4.16)	0.02	1.77	(0.87, 3.58)	0.11

a. Model 1 adjusted for age, gender and rheumatologic indication
b. Model 2 adjusted for age, gender, rheumatologic indication, Charlson comorbidity score, use of oral corticosteroids, use of prescription NSAIDs, use of conventional DMARDs

Sadece Etanersept OR=2.73; %95GA: 1.4-5.33
Sadece monoklonalAb OR=2.17; %95GA: 1.13-4.16 - OR=1.77; %95GA: 0.87-3.58

Yorum

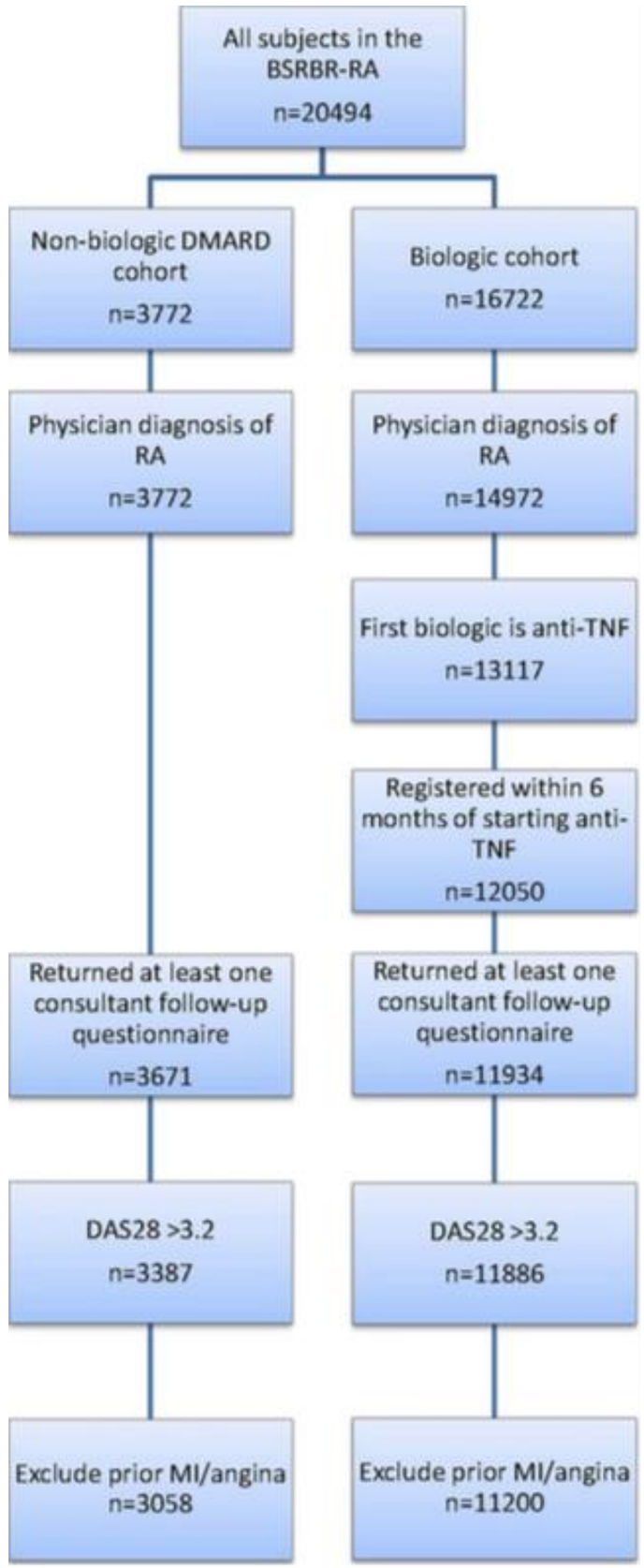
- Anti TNF kullanımı lenfoma riskinde artışa yol açıyor.
- İngiliz çalışmasıyla farklı sonuç olası nedenleri:
  - Bu çalışmada sadece NHL - İngiliz çalışmasında hem NHL hem HL değerlendirilmiş
  - Amerika'da anti TNF'nin daha erken ve daha hafif hastalıkta kullanılıyor olması?
- Risk artışının zaman içinde lineer özellik göstermemesi:
  - NHL çıkarmaya eğilimi olanların daha erken dökülmesi
- Anti TNF cinsi ile NHL risk artışı konusunda: Çalışma gücü yetersiz

Calip GS ve ark. Int J Cancer 2018 Mart

Anti TNF alan RA hastalarında miyokard infarktüs sıklığı

- RA'lı hastalarda normal topluma göre MI için %60; MI'den ölüm için %70 risk artışı var
- Bu risk artışı inflamasyon - ateroskleroz ilişkisiyle açıklanır.
- Anti TNF ilaçlar inflamasyonu baskılayarak bu risk artışını baskılayabilirler.

- BSRBR-RA veritabanına 2001-2009 arası kaydolmuş biyolojik alan hastalar ve non-biyolojik alan kontroller
- Ana sonlanım: MI geçirme ya da MI nedeniyle ölüm
- Takip: MI geçirmek, anti TNF'yi terk, son doktor viziti, 2010 Mart (çalışma bitişi)



Low ASL, ve ark. Ann Rheum Dis 2016

Hastaların giriş özellikleri

- Medyan anti TNF kullanımı: 4.1 yıl
- Anti TNF alan hastalar:
  - Daha genç, hastalık süresi uzun, hastalık aktivitesi ve fonksiyonel kayıp yüksek.
  - Daha fazla kortizon ve NSAİD, daha az statin ve anti trombotik almaktalar.
  - Daha az sigara, hipertansiyon ve diabet öyküleri var.

Table 1 Baseline characteristics of patients in sDMARD and TNFi cohorts

	sDMARD; n=3058	TNFi; n=11 200
Mean age, years (SD)	59.5 (12.5)	55.6 (12.3)
Female, %	75	78
Median disease duration, years (IQR)	6 (1, 15)	11 (6, 19)
Mean DAS28 (SD)	5.3 (1.1)	6.6 (1.0)
Mean HAQ score (SD)	1.5 (0.7)	2.0 (0.6)
Proportion of patients who received ≥4 sDMARDs prior to study registration, %	21	53
Proportion of patients who received methotrexate prior to study registration, %	82	97
Recruited before 30 June 2004, %	19	51
Hypertension, %	30	28
Diabetes, %	6	5
Chronic lung disease, %	19	13
Current/previous smoker, %	62	59
Glucocorticoid, %	22	44
NSAID/COX-2 inhibitor therapy, %	56	63
Antiplatelet therapy, %	7	5
Statin therapy, %	9	5

Low ASL, ve ark. Ann Rheum Dis 2016

Sonuçlar

Table 2 Risk of MI compared between sDMARD and TNFi cohorts

	sDMARD; n=3058	TNFi; n=11 200
Median duration of follow-up per patient, years (IQR)	3.5 (1.8, 4.9)	5.3 (3.6, 6.4)
Total person-years of exposure, pyrs	10 337	55 636
Primary drug exposure model: on-TNFi+90 days		
Number of verified first MIs	58	194
Crude incidence rate of verified first MI per 10 000 pyrs (95% CI)	56 (43 to 73)	35 (30 to 40)
Unadjusted HR (95% CI)	Referent	0.78 (0.58 to 1.05)
HR adjusted for age and gender (95% CI)		1.19 (0.89 to 1.59)
HR after adjusting for PD* (95% CI)		0.61 (0.41 to 0.89)
Sensitivity analyses		
In subjects ever exposed to TNFi; PD-adjusted HR (95% CI)		0.67 (0.46 to 0.96)
Trimming the PD at 5%; PD-adjusted HR (95% CI)		0.56 (0.34 to 0.93)

- MI'ye kadar süre (medyan yıl):
  - DMARD: 1.56
  - Anti TNF: 2.43
- Propensity skoru: Yaş, cinsiyet, DAS28, hastalık süresi, HAQ, DMARD kullanımı, ko-morbidite, sigara, …
  - **%39 risk azalması**
- MI şiddeti &mortalitesi farksız

- RA'da anti TNF tedavi alanlarda MI sıklığı DMARD alanlara göre az
- Anti TNF tedavinin ateroskleroz üzerine etkisi? Daha iyi hastalık kontrolü?

Low ASL, ve ark. Ann Rheum Dis 2016