

Anti-TNF Tedavi Seyrinde Gelişen Otoimmün Hastalıklar: Eşlik Eden Hastalık mı? İlaça mı Bağlı?

Dr Selda Çelik

Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği

İçerik

- Anti-TNF tedavilerin yol açtığı otoimmün hastalıklar ile ilişkili altta yatan immunolojik mekanizmalar
- Literatürde anti-TNF tedavilerle bildirilen otoimmün hastalıklar- Vaka serilerinden örnekler
- Anti-TNF tedavilerin yol açtığı otoimmün hastalıklar ve idiopatik otoimmün hastalıklar klinik olarak aynı mı ?
- Drug Induced Lupus (DIL) ve Anti-TNF Induced Lupus (AIL) aynı antite mi?
- Anti-TNF ilişkili otoimmün hastalık olduğunu destekleyen hipotezler neler?
- Özet

Anti-TNF ilişkili otoimmün hastalıklarda altta yatan immunolojik mekanizmalar

- “Cytokine shift” hipotezi; Anti-TNF’ler TH1/TH2 cevabını değiştirerek TH1 hücre cevabını suprese eder ve TH2, IL-10 ve Interferon yanıtını artırır
- TNF; plasmaitoid dentritik hücre (pDC) oluşumunu inhibe ederek IFN-a üretimini düzenler. (TNF ve IFN-a arasında cross-regülasyon) TNF blokajı ile pDC üzerindeki inhibisyon kalkar ve aşırı IFN-a üretimi sonucu anti-dsDNA antikörleri ve lupus benzeri sendrom oluşumuna yol açar
- İnflamatuar hücre apoptozisini indükleyerek artmış antijenik materyal salınımına ve böylece artmış Ab üretimine yol açar
- Sitotoksik T hücrelerinin inhibisyonu ile otoantikor üreten B hücrelerinin eliminasyonu azalır
- İzole Ab varlığı çoğunlukla klinik otoimmün hastalık oluşumuna eğilim göstermez. Bunda yüksek afiniteli IgG Ab’larından ziyade düşük afiniteli IgM Ab larının oluşumu rol oynar. Altta genetik yatkınlığı olan kişilerde hastalık oluşumu artar

- 
- Damar duvarında anti-TNF/TNF komplekslerinin depolanması tip III hipersensitivite reaksiyonunu tetikleyerek TH2 lenfosit aracılı vaskülit oluşumuna yol açar
 - SLE'dekine benzer şekilde TNF blokajı ile pDC üzerindeki inhibisyonun kalkması ve aşırı IFN- α üretimi sonucu psöriasis oluşumuna yol açar
 - TH17 hücre fonksiyonlarının artması ve Treg düzeylerinin azalması da psöriasis oluşumunda rol alır

Autoimmune Diseases Induced by TNF-Targeted Therapies

Analysis of 233 Cases

Al Ramos-Casals, MD, PhD, Pilar Brito-Zerón, MD, PhD, Sandra Muñoz, MD, Natalia Soria, MD, Diana Galiana, MD, Laura Bertolaccini, MD, PhD, Maria-Jose Cuadrado, MD, PhD, and Munther A. Khamashta, MD, PhD

- 1990-2006 arasında – Medline tarama
- Anti-TNF sonrası otoimmün hastalık gelişimi üzerine olan bildiriler
- BIOGEAS projesi- İspanya datası
- 233 vaka (113 vaskülit, 92 lupus, 24 interstisyel akciğer hastalığı (ILD), 4 diğer otoimmün hastalık)
- Altta yatan hastalık %83 ile en çok RA

Vaskülit;

- Anti-TNF'ten ortalama 38 hafta sonra
- En çok kutanöz lezyonlar şeklinde (%87) ve daha çok purpura olarak
- Visseral vaskülit %24 hastada
- Ana histolojik bulgu lökositoklastik vaskülit
- ETN alanlarda IFX alanlara göre daha fazla visseral organ tutulumu, ileri yaş, erkek cinsiyet fazla, semptomların başlaması için geçen süre daha uzun
- Tedavi; %89 hastada ilaç kesilmesi, % 25'inde KKS, %15'inde IMS ajan
- Hastaların %67 sinde tam, %25'inde kısmi iyileşme, 2 ölüm (1 hasta PAN, diğeri RPGN)

Lupus;

- Anti-TNF'ten ortalama 41 hafta sonra
- Antikor (+)liği % 94, kutanöz özellikler %89, eklem yakınmaları %39 ve genel semptomlar % 30 hastada görülmesi ile en sık
- SLE kriterlerini dolduran % 35 hasta
- ETN alanlarda subakut SLE spesifik kutanöz lezyonlar daha fazla, IFX alanlarda ise serozit ve SLE kriterlerini dolduran hasta oranı daha fazla
- Tedavi; %94 hastada ilaç kesilmesi, % 40'ında KKS, %12'sinde IMS ajan
- Tüm hastalarda iyileşme, ölüm yok



ILD;

- Anti-TNF'ten ortalama 41 hafta sonra
- Vakaların çoğunluğu interstisyel pnömonitis
- Hastaların % 50'sinde birlikte MTX kullanımı
- %17'sinde önceden olan ILD'in alevlenmesi
- % 53 hastada iyileşme yok, 6 hastada ölüm (%32) (4 hasta tedavi öncesi ILD tanılı)

(*Medicine* 2007;86:242–251)

DIL, ATIL ve İdiopatik SLE- Birbirinden farklı mı?

TABLE 6. Prevalence of Clinical Manifestations and Laboratory Features in Lupus Related to Anti-TNF Agents (Present Report) and Procainamide (Reference 72) Compared With Idiopathic SLE (Reference 25)

Feature	Anti-TNF- Related Lupus (%)	Procainamide- Related Lupus (%)	Idiopathic SLE (%)
ANA	79	>95	99
Anti-dsDNA	72	<5	90
Rash/cutaneous involvement	67	<5	54–70
Arthritis	31	20	83
Fever/general symptoms	23	45	42
Hypocomplementemia	17	<5	48
Leukopenia	14	15	66
Serositis	12	50	28
aCL	11	5–20	15
Glomerulonephritis	7	<5	34
Thrombocytopenia	6	<5	31
Neuropsychiatric	3	<5	12
Anti-histone antibodies	ND	>95	50–60

Abbreviations: aCL = anticardiolipin antibodies; ND = no data.

- ATIL'da vakaların çoğunda genel semptomlar, kutanöz ve artikuler tutulum, idiyopatik SLE'den farklı olarak renal ve CNS tutulumu daha az
- Klinik daha çok ilaç ilişkili lupus benzeri fakat kutanöz tutulum ATIL'da DIL'den daha yaygın. CNS ve renal tutulum da DIL'de çok nadir ATIL'da %3 ve %7 oranlarında
- Klasik DIL'de güçlü ANA ve Anti-Histon (+) liği varken, Anti-dsDNA yok denecek kadar az. ATIL'da ise Anti-Histon (+) liği düşük, Anti-dsDNA ise yüksek oranda (+) Hipokomplementemi de ATIL'da fazla
- Bazı vakalar idiyopatik SLE'den farksız
- Bunlarda RA ve SLE'nin overlap olabileceğine dair belirtiler var ve anti-TNF tedavi altta yatan SLE için tetikleyici gibi
- 92 vakanın yaklaşık yarısı SLE kriterlerini dolduruyor fakat tedavi sonrası lupus benzeri semptomları olanlar çıktı

Medicine 2007;86:242–251

Rheumatology 2009;48:716–720

%35'i karşılıyor

Autoimmune diseases induced by biological agents

A double-edged sword?

Manuel Ramos-Casals ^{a,*}, Roberto-Perez-Alvarez ^b, Candido Diaz-Lagares ^a, Maria-Jose Cuadrado ^c, Munther A. Khamashta ^c and BIOGEAS Study Group ¹

Characteristics of the main autoimmune diseases associated with biological agents (BIOGEAS Registry, last update July 15, 2009).

	Reported cases (n)	Mean age $\pm$ SEM (years)	Female (%)	Underlying disease: RA, Sp, IBD (%)	Biological agent: INF, ETA, ADA, other (%)
a) Systemic autoimmune diseases					
• DIL	140	49.51 $\pm$ 1.68	77	72, 7, 11	37, 33, 25, 6
• Vasculitis	139	51.55 $\pm$ 2.68	79	92, 7, 8	43, 42, 7, 7
• APS/APS-like disease	42	50.00 $\pm$ 3.79	70	26, 11, 26	45, 41, 5, 9
• Sarcoidosis	38	49.41 $\pm$ 2.05	65	60, 37, 0	26, 61, 10, 3
b) Organ-specific autoimmune diseases					
• Optical neuritis ^a	123	43.47 $\pm$ 3.29	63	37, 17, 25	43, 49, 7, 1
• Interstitial lung disease	118	62.79 $\pm$ 1.98	77	77, 6, 4	43, 47, 3, 7
• Inflammatory ocular disease	87	45.96 $\pm$ 2.16	81	41, 48, 0	18, 79, 2, 0
• MS/MS-like ^a	55	42.83 $\pm$ 1.99	70	59, 17, 12	20, 51, 27, 2
• Peripheral neuropathies ^b	44	52.47 $\pm$ 2.16	66	61, 16, 16	74, 12, 14, 0
• Autoimmune hepatitis	19	45.24 $\pm$ 2.83	76	32, 47, 21	79, 10, 10, 0

- BIOGEAS projesi-2009 update
- 800'den fazla otoimmun hastalık vakası (sistemik ve organ spesifik)
- Tedaviden ortalama 40 hf sonra (%68 1 ay ile 1 yıl arasında)
- Lupus ve vaskülit en sık
- CNS ve renal tutulumlu SLE daha az
- Vaskülit % 88 vakada kutanöz
- İnsidans SLE'de %0.20-0.76, Demiyelinizan hastalık %0.05-0.20, Psoriasis %0.25, Sarkoidoz %0.04
- Tedavi kesilmesiyle vakaların %75'de iyileşme
- En kötü prognoz ILD ve CNS demiyelinizan hastalıkta
- %65 hastada (+) rechallenge fenomen

Comparison of the clinical characteristics of vasculitis occurring during anti-tumor necrosis factor treatment or not in rheumatoid arthritis patients.

A systematic review of 2707 patients, 18 vasculitis

S. Guignard¹, L. Gossec¹, F. Bandinelli², M. Dougados¹

- Tek Merkez, retrospektif çalışma
- 1997-2004 yılları arasında
- Vaskülit ortaya çıkan anti-TNF alan (n=440) ve almayan (n=2267) RA hastaları karşılaştırılmış
- Vaskülit anti-TNF grubunda 6, diğer grupta 12 hastada (insidans % 1.3 vs % 0.5)

Clin Exp Rheumatol 2008; 26 (Suppl. 49): S23-S29.

Table I. Demographic characteristics, clinical features and treatments of rheumatoid arthritis patients with vasculitis with anti-TNF or not.

Patients' characteristics	Vasculitis without prior to anti-TNF treatment n=12	Vasculitis during anti-TNF treatment n=6
Sex, (female), n (%)	10 (83)	5 (83)
Age at occurrence of vasculitis (mean), years	66.5	55.3
Disease duration before vasculitis, (mean), years	12.2	13.8
DAS28 before vasculitis, (mean)	5.7	6.2
Extra-articular features, n (%)	2 (16)	4 (60)
Rheumatoid Factor positivity, n (%)	10 (83)	5 (83)
Bone erosions, n (%)	12 (100)	6 (100)
Number of previous DMARDs (mean)	3.2	4.5
Corticosteroid cumulated dosage (grams), (mean)	40.8	64.3
Vasculitis features:		
<i>Cutaneous</i> , n (%)	7 (58)	4 (67)
<i>Neurologic</i> , n (%)	7 (58)	4 (67)
<i>Visceral involvement</i> , n (%)	1 (8)	1 (17)
Vasculitis treatment, n (%) (cyclophosphamide, azathioprine, corticosteroid bolus)	8 (66)	5 (83)

DMARDs: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; DAS 28: disease activity score; Rheumatoid factor positivity: 20 UI (ELISA).

- Daha sık (% 1.3 vs % 0.5) (2.6 kat)
- Daha genç yaş
- Daha uzun hastalık süresi
- Daha aktif hastalık
- Daha fazla ekstraartiküler bulgu
- Öncesinde daha fazla sayıda DMARD kullanımı
- Daha fazla KKS kümülatif doz
- Daha ağır vaskülit vakaları
- Kutanöz, nörolojik, visseral vaskülit daha yüksek oranda
- Vaskülit ortaya çıktığında RA semptomları aktif

Clin Exp Rheumatol 2008; 26 (Suppl. 49): S23-S29.

Hastalığın kendisi mi? Anti-TNF ilişkili mi?

RA ilişkili vaskülit lehine bulgular:

- Vaskülit daha çok ağır RA hastalarında
- Ağır RA vakaları için anti-TNF tedavi kullanımı fazla
- Anti-TNF tedaviye rağmen vaskülit ortaya çıktığında hastalık hala aktif (Etkisizlik)

Anti-TNF tedavi lehine bulgular:

- (+) dechallenge fenomen → Tedavinin kesilmesi ile klinik belirtilerde spontan düzelme (2/6 hastada)
- (+) rechallenge fenomen → 2. bir anti-TNF sonrası vaskülit bulgularının yeniden ortaya çıkması veya kötüleşmesi (3/6 hastada) (Bildirilen vakaların %75'inde)
- 2 hastada anti-DNA ve ANA antikorlarının pozitifleşmesi
- Bazı hastalarda cilt lezyonlarının enjeksiyon yerinde başlaması (direkt Ag aracılı hipersensitivite vaskülit)

Vasculitis Associated With Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors

Olayemi Sokumbi, MD; David A. Wetter, MD; Ashima Makol, MBBS;
and Kenneth J. Warrington, MD

- 1998-2011 tarihleri arasında
- Mayo klinikte kayıtlı anti-TNF tedavi ile ortaya çıkan vaskülit tanılı hastalar
- Retrospektif tarama
- Daha katı dahil edilme kriterleri (histopatolojik tanı, tanı anında altta yatan hastalık aktif değil, vaskülite yol açabilecek malignite, ilaç vb dışlanmış)

TABLE 1. Clinical Characteristics of 8 Patients With Vasculitis Associated With TNF- α Inhibitors^a

Patient No.	Age (y)/sex	Condition ^b	Anti-TNF- α agent	Duration of treatment (mo) ^c	Korean algorithm score ^d	Organ involvement	Cutaneous lesions	Type of vasculitis	Use of anti-TNF- α agent discontinued	Time to resolution (mo) ^e	Treatment	Outcome
1	54/F	Rheumatoid arthritis	Etanercept	12	9	Cutaneous	Ulcerated lesions, erythematous macules, blisters	CSVV	Yes	1	Prednisone	Complete response
2	70/M	Rheumatoid arthritis	Infliximab	72	9	Cutaneous	Palpable purpura	CSVV	Yes	2	Prednisone, rituximab	Complete response
3	43/F	Rheumatoid arthritis	Etanercept	36	9	Peripheral nerve	None	Neuropathy	Yes	24	Prednisone, cyclophosphamide	Partial response
4	18/F	Crohn disease	Adalimumab	60	9	Cutaneous, peripheral nerve	Palpable purpura	CSVV, neuropathy	Yes	2	Prednisone, methotrexate	Complete response
5	64/F	Rheumatoid arthritis	Infliximab	60	9	Cutaneous	Palpable purpura, ulcerated lesions	CSVV	Yes	1	Prednisone, hydroxychloroquine	Partial response
6	52/M	Ulcerative colitis	Infliximab	24	9	Peripheral nerve	None	Neuropathy	Yes	6	Prednisone, azathioprine	Complete response
7	21/F	Ulcerative colitis	Infliximab	6	6	Cutaneous, kidney	Palpable purpura	HSP	Yes	NA ^f	Prednisone, mycophenolate mofetil	No response
8	66/F	Ulcerative colitis	Infliximab	2	9	Peripheral nerve	None	Neuropathy	Yes	12	Prednisone, mycophenolate mofetil	Partial response

- 8 vaskülit vakası
- Anti-TNF tedaviden ortalama 34.5 ay sonra
- Kutanöz tutulum ve palpabl purpura en yaygın tutulum (%63)
- Histolojik tanı lokositoklastik vaskülit
- İspanya serisinden farklı olarak periferik sinir tutulumu da fazla (%50 vs %15)
- Tedavi kesilmesi ile %88 iyileşme
- Ortalama iyileşme süresi 6.9 ay
- Altta yatan hastalık (RA ve Crohn) vaskülit ile ilişkili olabilir ama aktif değildir
- Aynı veya başka anti-TNF ile rechallenge yapılmamış
- Tertiary care olduğu için ağır vakalar refere edilmiş olabilir-Bu kohort US'daki genel medical kayıtları yansıtmamış olabilir

Drug-specific risk and characteristics of lupus and vasculitis-like events in patients with rheumatoid arthritis treated with TNFi: results from BSRBR-RA

- Anti-TNF ile tedavi edilen RA hastalarında lupus ve vaskülit riskini değerlendirmek için yapılmış ilk prospektif gözlemsel çalışma
- British Society for Rheumatology Biologics Registry
- 2001-2015 tarihleri arasında 2 kohort kaydedilmiş
- 1. kohort; İlk anti-TNF başlanan RA hastaları (n=12937)
- 2. kohort; Biyolojik naif non-biyolojik DMARD alan RA hastaları (n=3673)
- ANA (+) liğine serokonversiyon, anti-TNF tedaviye sekonder yanıtsızlık ve monoklonal Ab Anti-TNF ilaçlarla (IFX, ADA) ilişkilendirilmiş olmakla beraber, önceki bildirilerde ilaç spesifik risk belirlenmemiş

Table 2 Crude incidence rates and HRs for lupus/vasculitis type events in nbDMARD and TNFi-treated patients (on drug+90 days analysis)

	nbDMARD (n=3673)	All TNFi (n=12 937)	Etanercept (n=4516)	Adalimumab (n=4362)	Infliximab (n=3363)	Certolizumab (n=696)
Lupus-like events						
Total follow-up time (patient-years)	20 815	53 159	21 595	17 343	13 181	1040
Follow-up per subject, median (IQR)	6.5 (3.4–9.0)	5.1 (2.0–8.9)	6.3 (2.5–10.0)	5.3 (2.2–8.0)	4.2 (1.6–8.4)	1.5 (0.8–2.6)
Number	5	54	20	11	23	0
Crude incidence rate of lupus-like event per 10 000 person-years (95% CI)	2.4 (1.0 to 5.7)	10.2 (7.8 to 13.2)	9.3 (6.0 to 14.3)	6.3 (3.5 to 11.5)	17.5 (11.6 to 26.3)	–
Unadjusted HR (95% CI)	Referent	3.93 (1.57 to 9.83)*	3.83 (1.44 to 10.21)*	2.40 (0.83 to 6.92)	6.59 (2.50 to 17.36)*	–
Age and gender adjusted (95% CI)	Referent	3.72 (1.47 to 9.35)*	3.60 (1.34 to 9.64)*	2.26 (0.78 to 6.53)	6.28 (2.38 to 16.61)*	–
Propensity score adjusted HR (95% CI)†	Referent	1.86 (0.52 to 6.58)	1.41 (0.41 to 4.90)	1.77 (0.33 to 9.36)	2.65 (0.75 to 9.35)	–
	n=3640	n=12 745	n=4450	n=4312	n=3292	n=691
Vasculitis-like events						
Total follow-up time (patient-years)	20 635	52 428	21 320	17 172	12 903	1033
Follow-up per subject; median (IQR)	6.5 (3.4–9.0)	5.1 (2.0–8.9)	6.3 (2.5–10.0)	5.3 (2.2–8.0)	4.2 (1.6–8.5)	1.5 (0.8–2.6)
Number of vasculitis-like events, n	14	81	37	18	26	0
Crude incidence rate of vasculitis-like events per 10 000 person-years (95% CI)	6.8 (4.0 to 12.4)	15.5 (12.4 to 19.2)	17.4 (12.6 to 24.0)	10.5 (6.6 to 16.6)	20.2 (13.7 to 29.6)	–
Unadjusted HR (95% CI)	Referent	2.12 (1.20 to 3.74)*	2.58 (1.39 to 4.77)*	1.38 (0.69 to 2.78)	2.70 (1.41 to 5.18)*	–
Age- and gender-adjusted HR (95% CI)	Referent	2.31 (1.30 to 4.09)*	2.84 (1.52 to 5.28)*	1.50 (0.74 to 3.03)	2.93 (1.52 to 5.64)*	–
Propensity score-adjusted HR (95% CI)‡	Referent	1.27 (0.40 to 4.04)	1.72 (0.53 to 5.57)	0.71 (0.21 to 2.47)	1.55 (0.46 to 5.20)	–

*p<0.05.

†Adjusted for age, gender, disease duration, baseline DAS28 score, baseline HAQ score, comorbidities, rheumatoid factor-positive status, year of recruitment, baseline steroid use, baseline nbDMARD use and ethnicity.

‡Adjusted for age, gender, disease duration, baseline DAS28 score, baseline HAQ score, comorbidities, rheumatoid factor-positive status, year of recruitment, baseline steroid and nbDMARD

- 59 LLE (54 TNFi, 5 DMARD)
- LLE ins 10/10000 (TNFi), 2/10000 (DMARD)
- Adjustment sonrası HR 1.86 (TNFi grubunda LLE riski anlamlı değil)
- IFX için risk en yüksek
- Kadınlar, beyaz olmayanlar, bazal DAS-28 ve HAQ skoru, minosiklin kullanımı artmış LLE riski ile ilişkili
- SAZ kullanımı düşük LLE riski ile ilişkili
- 95 VLE (81 TNFi, 14 DMARD)
- VLE ins 15/10000 (TNFi), 7/10000 (DMARD)
- Adjustment sonrası HR 1.27 (anlamlı farklılık yok)
- RF(+), hastalık süresi, bazal DAS-28 ve HAQ skoru yüksek risk ile ilişkili
- SAZ ve MTX kullanımı düşük VLE ilişkili

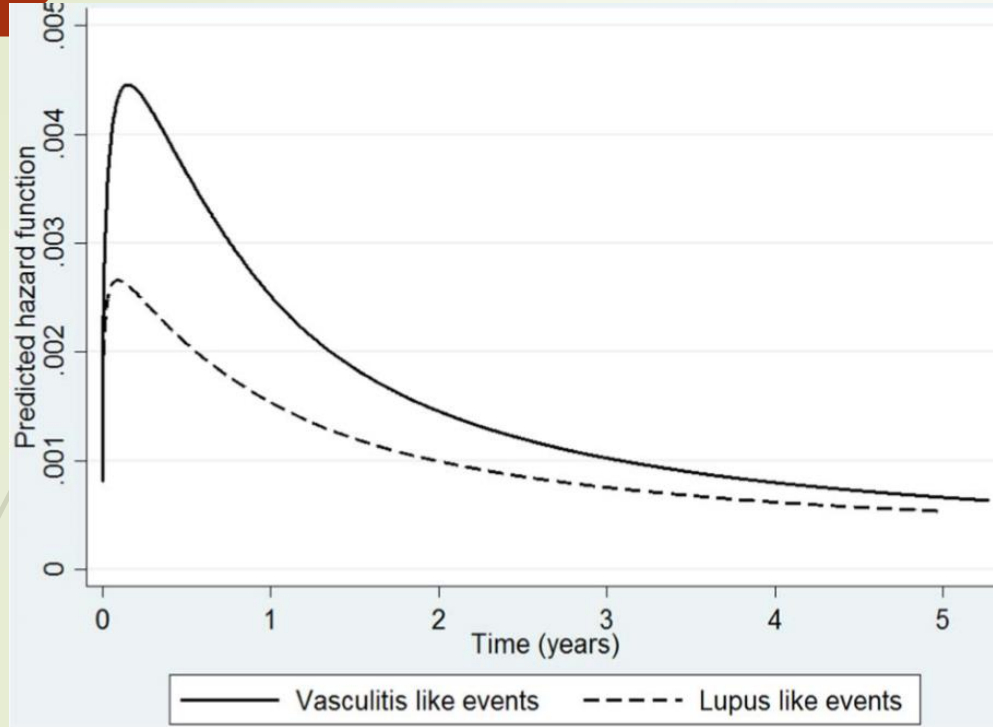


Figure 2 Spline model demonstrating time-varying risk of lupus and vasculitis events in the TNFi cohort. Hazard for lupus- and vasculitis-like events over time in TNFi cohort,

- LLE ve VLE için risk TNFi kohortunda tedavinin erken aylarında en yüksek

LLE vakaları (n=59);

- TNFi grubunda %89'unda kutanöz tutulum
- 5 hastada (4 TNFi, 1 DMARD grubu) renal tutulum
- Vakaların sadece %16 ve %20'si ACR ve SLICC kriterlerini karşılıyor

VLE vakaları (n=95);

- Her iki kohortta da 2/3'sinde cilde sınırlı tutulum
- En yaygın sistemik bulgu digital iskemi, nörolojik ve pulmoner tutulum
- TNFi grubunun %37'sinde sistemik tutulum

TNFi kohortunda LLE ve VLE için absolute risk düşük (10 ve 15/10000)

- Adjusted analiz sonrası TNFi grubunda anlamlı artmış risk yok
- Bazalde ağır hastalık artmış LLE ve VLE ile ilişkili (kontROLSÜZ hastalık bu risk ile ilişkili gibi)
- IFX; LLE ve VLE için en yüksek insidans oranlarına sahip
- LLE ve VLE için TNFi grubunda erken evrede yüksek risk

Hastalık aktivitesi bu dönemde yüksek olabilir

Veya biyolojik immunojenitesi ile ilişkili olup erken evrede çıkıyor olabilir

Özet

- Gelişen otoimmün hastalıkların anti-TNF tedaviden sonra ortalama 1 ay ile 1 yıl arasında başlaması
- Tedavi kesildikten sonra vakaların % 75 kadarında iyileşme olması (+) dechallenge fenomen
- Yeniden aynı anti-TNF veya 2. bir anti-TNF verildiğinde semptomların yeniden ortaya çıkması veya kötüleşmesi (+) rechallenge fenomen
- Gelişen otoimmün hastalıkların klinik ve Ab yanıtı olarak idiopatik olan otoimmün hastalıklardan farklı özelliklerde olması
- Vaskülit gibi bulguların Crohn, SPA gibi altta yatan hastalıkla ilişkisi beklenmeyen durumlarda da gözlenmiş olması
- Beraberinde ANA ve Anti-dsDNA antikorlarında pozitifleşme olması

Olası anti-TNF etkisi ile bu otoimmün hastalıkların ortaya çıkmış olabileceğini destekler

Özet

- Diğer taraftan bugüne kadar elde edilen bilgilerin çoğu vaka bildirileri ve retrospektif verilerden (2017 de tek bir prospektif gözlemsel çalışma)
- Altta yatan hastalıklarda beklenen bir durum olduğunda (RA hastalarında vaskülit taranması gibi) karıştırıcı ve genelde çalışmalar bunu ayırt etmeye yönelik dizayn edilmemiş (aktif RA hastalarında vaskülit bakılması gibi)
- İlaç spesifik risk faktörleri bakımından karşılaştırmalı çalışmalar yok
- Bu konuda daha fazla olası etkiler yönünden dizayn edilmiş gözlemsel çalışmalara ihtiyaç var