

# **ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΛΟΜΩΞΕΙΣ**

**υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ  
των anti- TNF παραγόντων;**

***ανασκόπηση δεδομένων***

***Π.Ε. Γεωργίου  
Ρευματολόγος***

# **Σύγκρουση συμφερόντων**

**Roche, εκπαιδευτική ομιλία 2012**

**UCB, εκπαιδευτική ομιλία 2012**

**Roche, ερευνητικό πρωτόκολλο 2012**

**Bristol, ερευνητικό πρωτόκολλο 2012**

**Schering – Ploug, ερευνητικό πρωτόκολλο 2012**

**υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ  
των anti- TNF παραγόντων;**

**είναι αυξημένος ο κίνδυνος λοιμώξεων στους ασθενείς υπο θεραπεία με TNF αναστολείς;**

# Πώς αξιολογούμε τον κίνδυνο εμφάνισης μιας παρενέργειας;

**SIR = 3.23**

**RR = 1.48**

**NNT = 7**

**P < 0.05**

**Common**

**OR = 14.5**

**Rare**

# Ποιες πηγές χρησιμοποιούμε;

**Registries**

Observational studies

Periodically Safety  
Reports

Case reports

**Randomized  
placebo-control  
trials**

Meta-analysis

# Ποιες πηγές χρησιμοποιούμε;

## *Randomized placebo control trials*

- Εκτίμηση αποτελεσματικότητας φαρμάκου: **gold standard**
- Εκτίμηση ανεπιθύμητων ενεργειών: μειονεκτήματα
  - Αριθμός ασθενών
  - Χρόνος παρακολούθησης
  - Αυστηρή επιλογή ασθενών

## *large scale prospective observational studies*

- Εκτίμηση ανεπιθύμητων ενεργειών: πλεονεκτήματα
- Μη τυχαιοποίηση → confounding by indication

**είναι αυξημένος ο κίνδυνος λοιμώξεων στους ασθενείς υπο θεραπεία με TNF αναστολείς;**



# Κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF

ΑΡΧΕΙΟ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΑΣΘΕΝ./ΕΤΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ Σ.Λ.	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ 1000 pts/y (95%CI)	AdjHR (95%CI)
BSRBR	DMARD	9.259	296	32(28-36)	Ref 1,2(1,1-1,5)
	Anti-TNF	36.230	1512	42(40-44)	
RABBIT	DMARD	1.765	40	23(16-31)	Ref 2,13
	Anti-TNF	3.041	147	48(41-57)	
REAL	DMARD	1.104	30	27,2(18,7-38,3)	Ref 2.04(1,34-3,1)
	Anti-TNF	1.480	82	55,4(44,6-68,4)	
USA (4 databases)	DMARD	4.192	326	77,8	Ref 1,05(0,9-1,2)
	Anti-TNF	6.089	497	81,6	

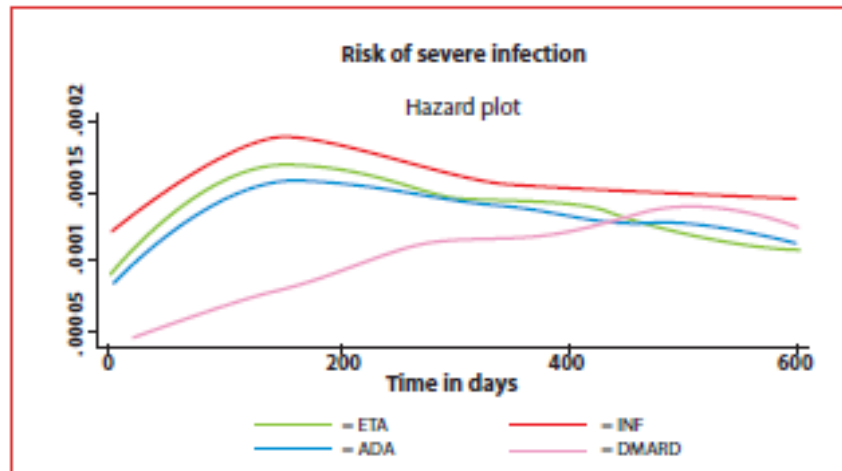
Rheumatology 2011;50:124–131  
*Ann Rheum Dis* 2011;70:1914–1920  
 Arthritis Care & Research 2012;64(8):1125–1134  
 JAMA 2011;306( 21):2331-39

# Παρόμοια συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων μεταξύ των αναστολέων του TNF (BSRBR)

Παρακολούθηση (μήνες)	AdjHR (95%CI)	
	DMARD	anti-TNF
36	Ref	1,21 (1,1-1,5)
0-6	Ref	1,8 (1,2-2,6)
6-12	Ref	1,4 (0,9-2,0)
12-24	Ref	1,2 (0,8-1,5)
24-36	Ref	0,9 (0,6-1,2)

***Το πρώτο εξάμηνο θεραπείας ο κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων είναι ιδιαίτερα αυξημένος***

# Χρόνος εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF (BSRBR)



Rheumatology 2011;50:124–131

# Χρόνος εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με RA υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF (RABBIT)

Σοβαρές λοιμώξεις					
	Παρακολούθηση (ασθενείς/έτη)	n	Συχνότητα 1000pts/y 95%CI	Incidence Rate Ratio (IRR)	
<b>ΕΤΟΣ 1</b>					
DMARD	1765	40	23 (16-31)	2,13	
Anti TNF	3041	187	48 (41-57)		
<b>ΕΤΟΣ 2</b>					
DMARD	1696	40	24 (17-32)	1,36	
Anti TNF	2564	82	32 (29-40)		
<b>ΕΤΟΣ 3</b>					
DMARD	1397	35	25 (18-35)	0,88	
Anti TNF	2196	48	22 (16-29)		

**Σημαντική μείωση του κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων με την πάροδο των ετών**

# Κορτικοειδή και σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς με RA υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF (USA databases)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ασθενείς/έτη	ΑΡΙΘΜΟΣ Σ Λ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ 1000 Pyrs (95%CI )	AdjHR (95%CI)
DMARD	4.192	326	77,8	Ref
Anti TNF	6.089	497	81,6	1,05(0,91-1,21)
Κορτικοειδή κατά την έναρξη (πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο mg/ημ)				
0				1(Ref)
>5				1,15(0,75-1,77)
5-10				2,01(0,08-3,73)
>10				2,77(1,44-5,32)

**Η χορήγηση κορτικοειδών αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων**

# Κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με ΑΣ και ΨΑ υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF (USA databases)

	Σοβ. Λοιμώξεις n	Ασθεν. έτη	Συχνότητα/ 100 ασθεν. έτη	AdjHR <sup>a</sup> (95% CI)
<b>RA</b>				
DMARD	326	4192	7,78	1(Ref)
antiTNF	397	6089	8,16	1,05(0,91-1,21)
<b>Ps - PsA - AS</b>				
DMARD	63	1172	5,37	1(Ref)
antiTNF	92	1699	5,71	1,05(0,76-1,45)

<sup>a</sup>Propensity score–matched cohorts plus adjustment for baseline glucocorticoid use

**Ο κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων στους ασθενείς με ΑΣ και ΨΑ υπό TNF αναστολείς είναι ίδιος με αυτόν των ασθενών υπό DMARD**

**είναι αυξημένος ο κίνδυνος λοιμώξεων στους ασθενείς υπο θεραπεία με TNF αναστολείς;**

**ΝΑΙ**

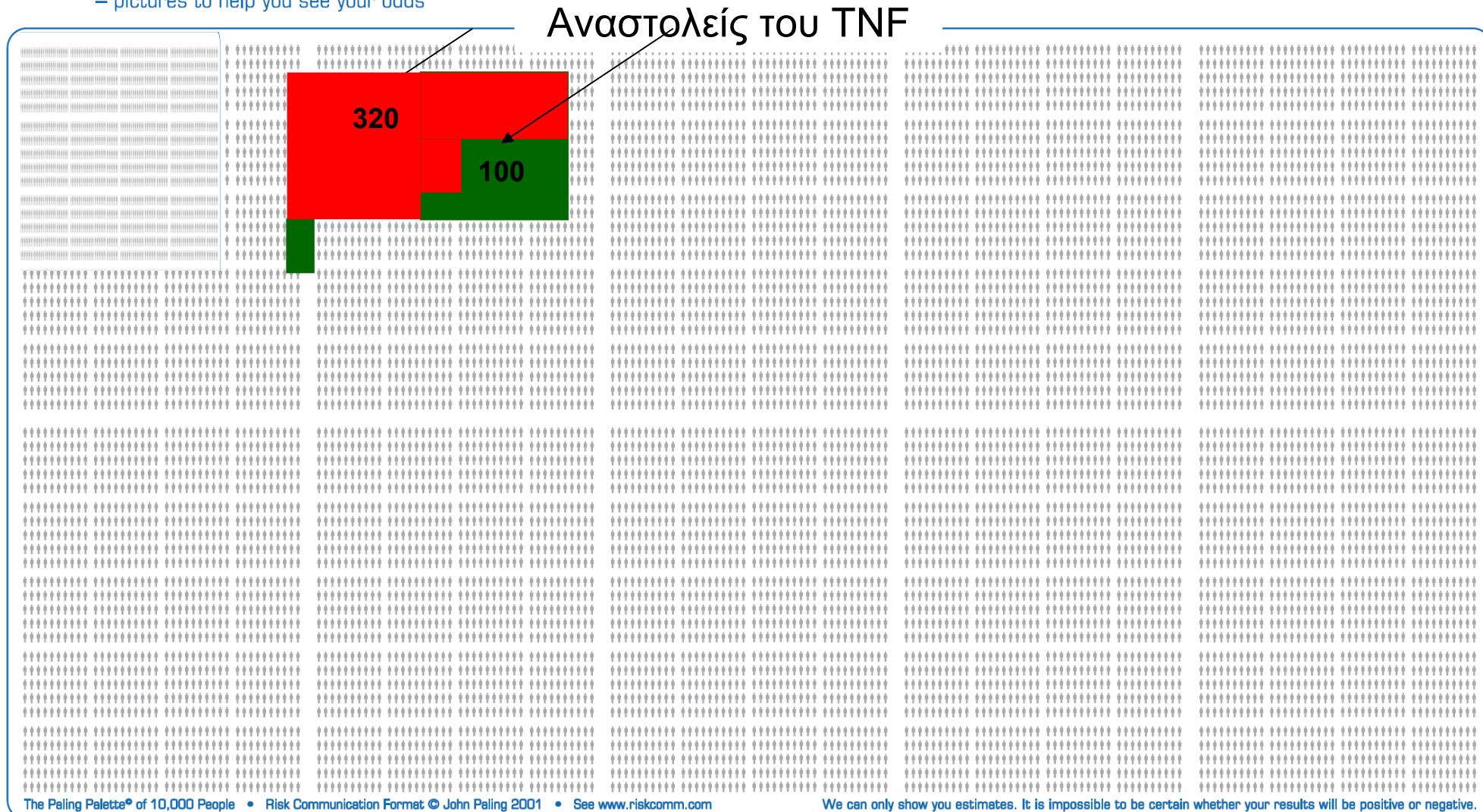
**κατά 20-40% σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό θεραπεία με DMARD**

# Κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων στους ασθενείς με ΡΑ

10.000 ασθενείς με ΡΑ που λαμβάνουν θεραπεία για ένα χρόνο

## Ten Thousand People

– pictures to help you see your odds



The Paling Palette® of 10,000 People • Risk Communication Format © John Paling 2001 • See [www.riskcomm.com](http://www.riskcomm.com)

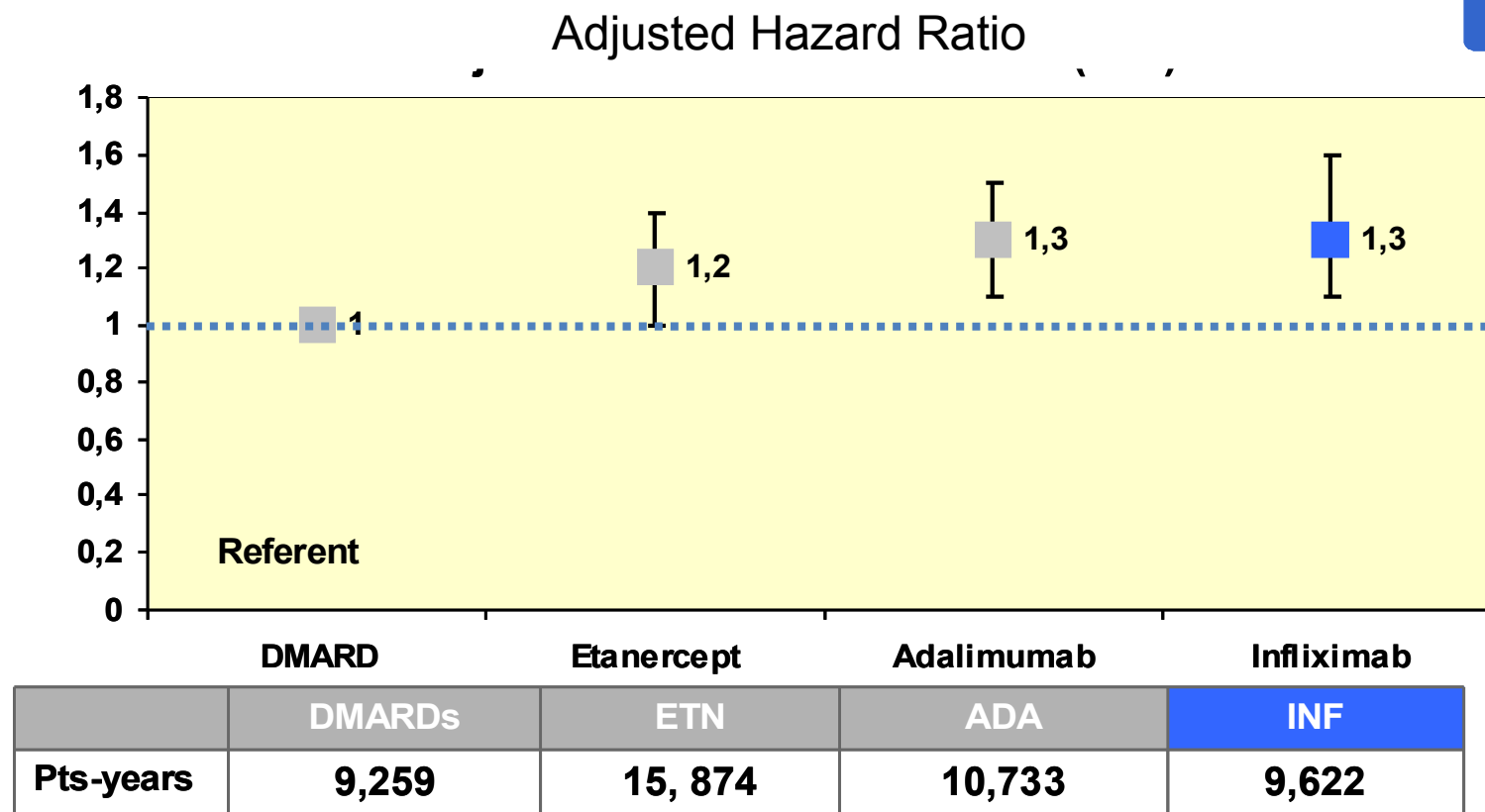
We can only show you estimates. It is impossible to be certain whether your results will be positive or negative.



**υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ  
των anti- TNF παραγόντων;**

# Παρόμοια συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων μεταξύ των αναστολέων του TNF

BSRBR



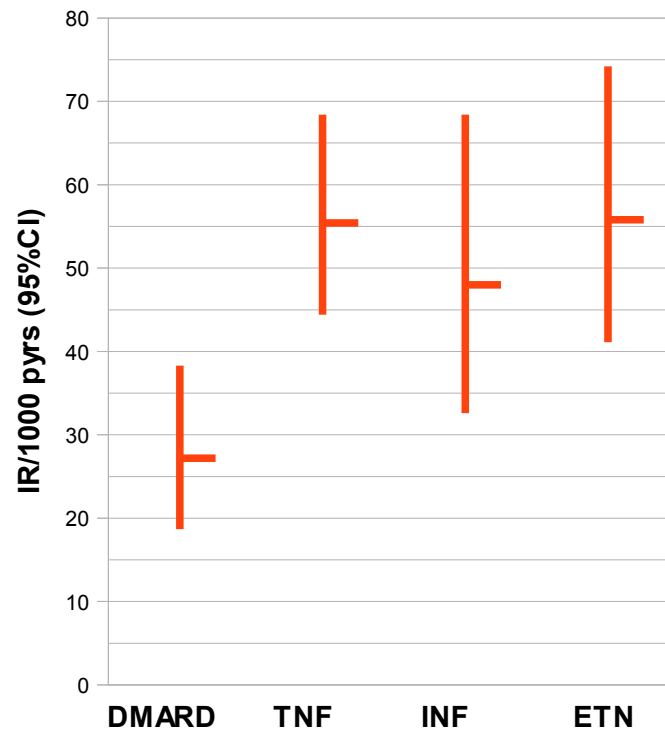
DMARD: disease-modifying antirheumatic drug (MTX, Cyclosporine)

\*aAdjusted for age, gender, COPD, diabetes, smoking, disease duration, DAS, HAQ, entry year, steroid use and MTX use.  
pyrs: patient-years

# Παρόμοια συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων μεταξύ των αναστολέων του TNF (USA databases)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΛ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ 100pts/y	HR (95%CI)
INF	420	10,3	1,25 (1,07-1,48)
DMARD	234	8,8	Ref
ETN	264	6,8	0,91(0,76-1,08)
DMARD	233	7,6	Ref
ADA	201	8,7	1,05 (0,85-1,30)
DMARD	148	7,9	Ref
INF	384	10,3	1,26 (1,07-1,47)
ETN	252	8,2	Ref
INF	273	10,6	1,23 (1,02-1,48)
ADA	183	8,9	Ref
ETN	241	8,3	1,05 (0,87-1,25)
ADA	233	7,8	Ref

# Παρόμοια συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων μεταξύ των αναστολέων του TNF (REAL)



	MODEL 1	MODEL2	MODEL 3	
	RR (95%CI)	RR (95%CI)	RR (95%CI)	p
INF	Ref	Ref	Ref	
ETN	1,28(0,73-2,30)	1,32(0,69-2,76)	1,32(0,65-2,66)	ns

**MODEL 1:** adjusted for age, sex, Steinbrocker class, chronic pulmonary comorbidity diabetes mellitus, observation period

**MODEL 2:** added the mean dosage of MTX and the mean dosage of oral corticosteroids to the adjusting factors in the first model.

**MODEL 3:** added the calendar year and the number of previous nonbiologic DMARDs to the adjusting factors in the second model.

# Κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με ΑΣ και ΨΑ υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF (BIOBASADER)

	Λοιμώξεις n	Ασθ. έτη	IR (95% CI) X1000	IRR(95% CI) <sup>a</sup>	
				vsRA	vsAS
<b>RA</b>	1131	8471	134(126-142)	1	1,07(0,91-1,26)
<b>AS</b>	243	2661	91(81-104)	0,94(0,79-1,1)	1
<b>PsA</b>	241	613	92(81-105)	0,82(0,71-0,96)*	0,88(0,72-1,06)

Adjusted IRR compared with RA or AS.

<sup>a</sup>Adjusted by gender, age at treatment start and disease duration.

\*P<0.05;

**Οι TNF αναστολείς παρουσιάζουν το ίδιο προφίλ ασφάλειας έναντι των σοβαρών λοιμώξεων στην ΑΣ ΚΑΙ ΨΑ με αυτό της ΡΑ**

# Κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με ΑΣ και ΨΑ υπό θεραπεία με INF (BIOBASADER)

	Λοιμώξεις n	Ασθεν. έτη	IR (95% CI) X1000	IRR(95% CI) <sup>a</sup>	
				vsRA	vsAS
RA	656	4182	157(145-169)	1	1,07(0,91-1,26)
AS	201	1823	110(69-127)	0,94(0,77-1,14)	1
PsA	147	1134	130(110-152)	0,97(0,80-1,17)	0,88(0,72-1,06)

Adjusted IRR compared with RA or AS.

<sup>a</sup>Adjusted by gender, age at treatment start and disease duration.

**Το INF παρουσιάζει το ίδιο προφίλ ασφάλειας έναντι των σοβαρών λοιμώξεων στην ΑΣ ΚΑΙ ΨΑ με αυτό της RA**

**σοβαρές λοιμώξεις:**  
**υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ**  
**των anti- TNF παραγόντων;**

**ΟΧΙ**  
**σημαντική**

**Ηλικιωμένοι και ομάδες υψηλού κινδύνου**



# Θεραπεία με TNF αναστολείς και κίνδυνος λοιμώξεων στους ηλικιωμένους (BSRBR)

	DMARD	anti-TNF	
Ηλικία (έτη)	Λοιμώξεις/1000pyrs (95%CI)	Λοιμώξεις/1000pyrs (95%CI)	AdjHR <sup>1,2</sup>
<55	18 (13-23)	28 (13-23)	1,2 (0,8-1,6)
55-64	26 (20-32)	46 (13-23)	1,4 (1,4-1,9)
65-74	52 (43-62)	62 (13-23)	0,9 (0,7-1,2)
>75	46 (33-62)	83 (13-23)	1,5 (1,5-2,6)

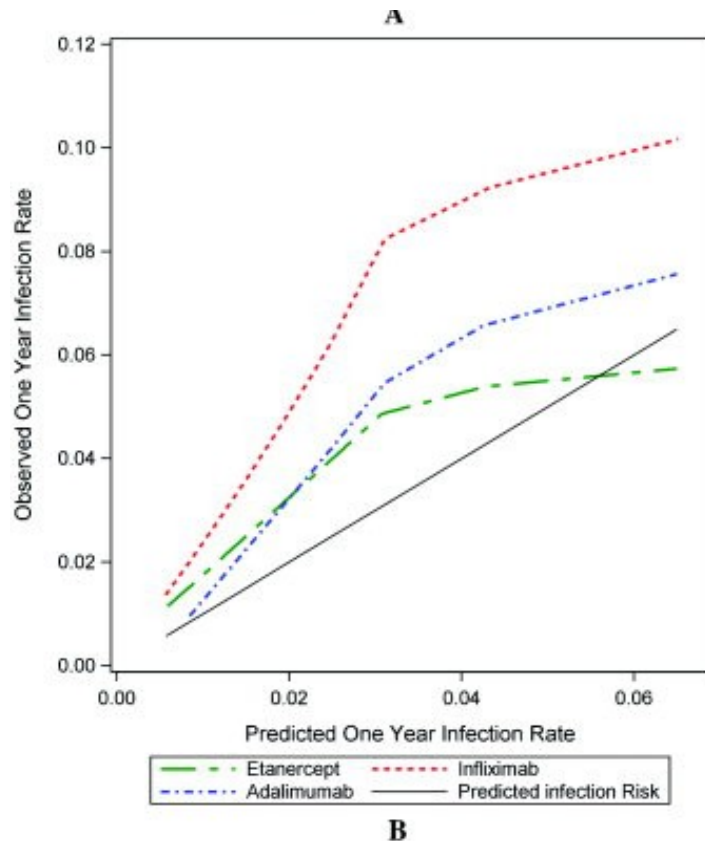
1. Adjusted for age, gender, COPD, diabetes, smoking, disease duration, DAS, HAQ, entry year, steroid use and MTX use.

2. Wald test for significance between groups confirms non-significance (P = 0.210).

pyrs: patient-years.

**Οι TNF αναστολείς δεν αυξάνουν επιπλέον τον ήδη υψηλό κίνδυνο λοιμώξεων στους ηλικιωμένους ασθενείς**

# Θεραπεία με TNF αναστολείς και κίνδυνος λοιμώξεων μεταξύ υψηλού και χαμηλού κινδύνου ασθενών με RA (USA databases)



Συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων/100 ασθ. έτη

	<i>AntiTNF-</i>	<i>AntiTNF+</i>	% αύξηση	RR
Low Risk	3	5	60	1,6
High Risk	10	12	20	1,2

**Οι ηλικιωμένοι ασθενείς και οι ασθενείς με συννοσηρότητες (υψηλού κινδύνου ασθενείς), δεν εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο λοιμώξεων υπό TNF αναστολείς**

**ΕΝΤΟΠΙΣΗ**

# Εντόπιση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με RA υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF (BSRBR)

Λοίμωξη	DMARD Incidence rate 1000pyrs	antiTNF Incidence rare 1000pyrs	AdjIRR <sup>1</sup>
Κατώτερο αναπνευστικό	26,6 (18,7-36,7)	20,6 (17,9-23,6)	0,77 (0,46-1,31)
Δέρμα και μαλακά μέρια	3,0 (0,8-7,6)	12,0 (9,9-14,3)	4,28 (1,06-17,17)
οστά	3,2 (0,8-7,6)	6,9 (5,4-8,7)	1,12 (0,32-3,88)
ουροποιητικό	2,0 (0,5-6,5)	4,6 (3,3-6,1)	1,70 (0,32-9,03)

<sup>1</sup>Adjusted for age, sex, disease severity, comorbidity, extraarticular manifestations, steroid use, and smoking

## **ΕΠΑΓΡΥΠΝΙΣΗ!**

**Τετραπλάσια προσβολή δέρματος και μαλακών ιστών στους ασθενείς  
υπό anti-TNF θεραπεία σε σύγκριση με DMARD**

# TNF αναστολείς και σοβαρές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών ιστών (BSRBR)

	DMARD	antiTNF	ETN	INF	ADA
ασθεν.-έτη	5416	17048	6122	4529	6397
Επίπτωση (100 pyrs)	0,7(0,5-1,0)	1,6(1,4-1,8)	2,0(1,6-2,3)	1,7(1,4-2,2)	1,0(1,0-2.1)
adjHR <sup>1,2</sup>	Ref	1,3(0,8-2,2)	0,5(0,9-2,5)	1,5(0,9-2,5)	1,1(0,6-2,1)

<sup>1</sup>Adjusted rates using propensity modelling described in the Methods section and using multiple imputations to replace Missing baseline variables

<sup>2</sup> ETN vs INF and ADA p=0,306 ns

***Είναι πιθανόν και άλλοι παράγοντες, εκτός των TNF αναστολέων, να συνεισφέρουν στον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών ιστών***

**Table 2** Organisms responsible for skin and soft tissue infections

Organism	Anti-TNF, n	DMARD, n
Gram-positive species		
<i>Staphylococcus aureus</i> *	84	11
Coagulase negative staphylococci	8	1
Streptococcus spp. †	11	1
Gram-negative species		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	1
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0
<i>Escherichia coli</i>	1	0
<i>Klebsiella</i> spp. †	1	0
<i>Morganella morganii</i>	1	0
Enterobacter spp.	1	0
No culture information available	140	24

\*Staphylococci were reported to be methicillin-resistant species in 24 (29%) of the anti-TNF episodes and four (36%) of the DMARD cases.

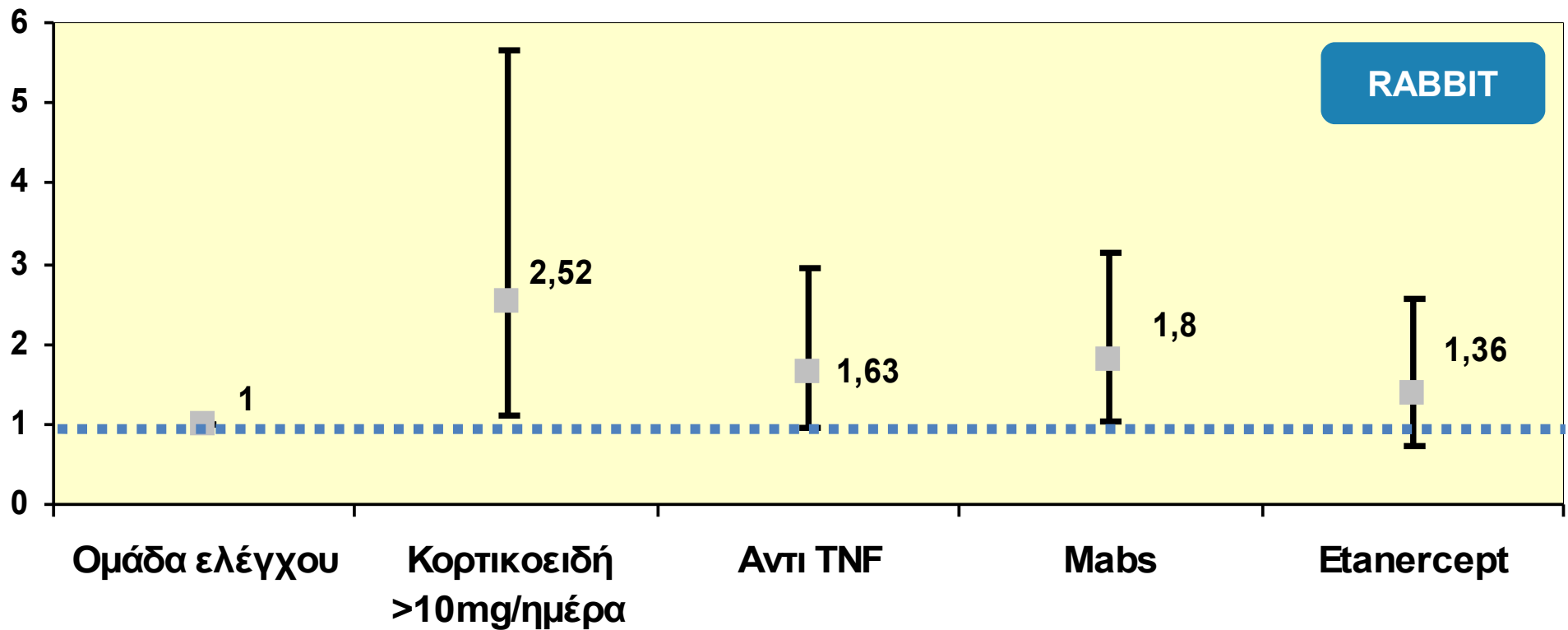
†Reports in which subspecies information was not provided are listed by generic 'spp.' The species breakdown for soft tissue infections shows that staphylococcus was the most prevalent organism in both groups. Pseudomonas was observed more frequently in the anti-TNF cohort.

DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; TNF, tumour necrosis factor.

# Αναστολείς του TNF και έρπης ζωστήρας

Συνιστάται εμβολιασμός των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με αντι TNF παράγοντα

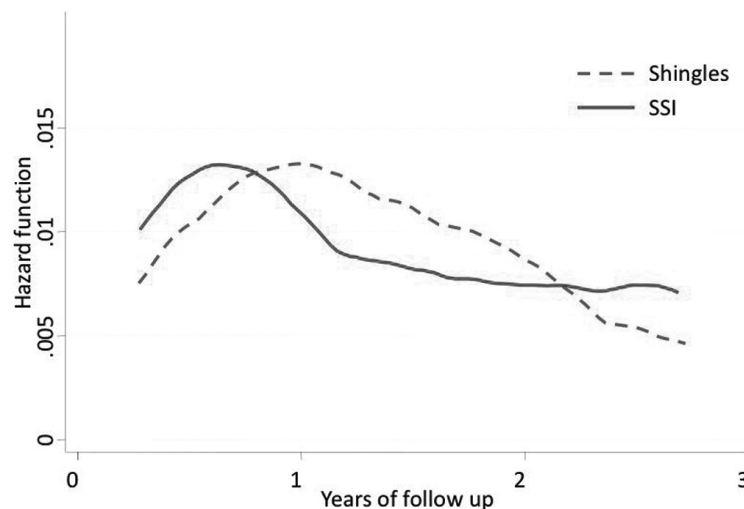
Adjusted HR(95%CI)



# Αναστολείς του TNF και έρπης ζωστήρας (BSRBR)

	DMARD	antiTNF	ETN	INF	ADA
ασθεν.-έτη	5417	17048	6122	4529	6397
Επίπτωση (100 pyrs)	0,8(0,6-1,1)	1,6(1,4-1,8)	1,6(1,3-2,0)	2,0(1,6-2,5)	1,3(1,1-1,6)
adjHR <sup>1</sup>	Ref	1,7(1,1-2,7)	1,7(1,0-2,7)	2,2(1,4-3,4)	1,5(0,9-2,4)

<sup>1</sup>Adjusted rates using propensity modelling described in the Methods section and using multiple imputations to replace missing baseline variables.





# Herpes Zoster in Patients Treated with Biologicals

V. Failla<sup>a</sup> J. Jacques<sup>b</sup> C. Castronovo<sup>a</sup> A.F. Nikkels<sup>a</sup>

Departments of <sup>a</sup>Dermatology and <sup>b</sup>Health Economics, University Hospital of Liège, Liège, Belgium

**Table 1.** Cohort data: CIRs of HZ events per 1,000 patient-years

Drug		Condition					Total	IR (95% CI)
		RA	SA	PSO	CD	RC		
Etanercept	HZ cases	0	1	3	0	0	4	5.1 (0.1–10.0)
	total patient-years	388	141	200	30	30	789	
Infliximab	HZ cases	0	0	0	2	2	4	2.4 (0.0–4.7)
	total patient-years	353	357	166	572	218	1,666	
Adalimumab	HZ cases	11	0	0	0	0	11	7.1 (2.9–11.3)
	total patient-years	674	112	325	323	112	1,546	

SA = Spondylarthritis; PSO = psoriasis; CD = Crohn's disease; RC = rectocolitis.

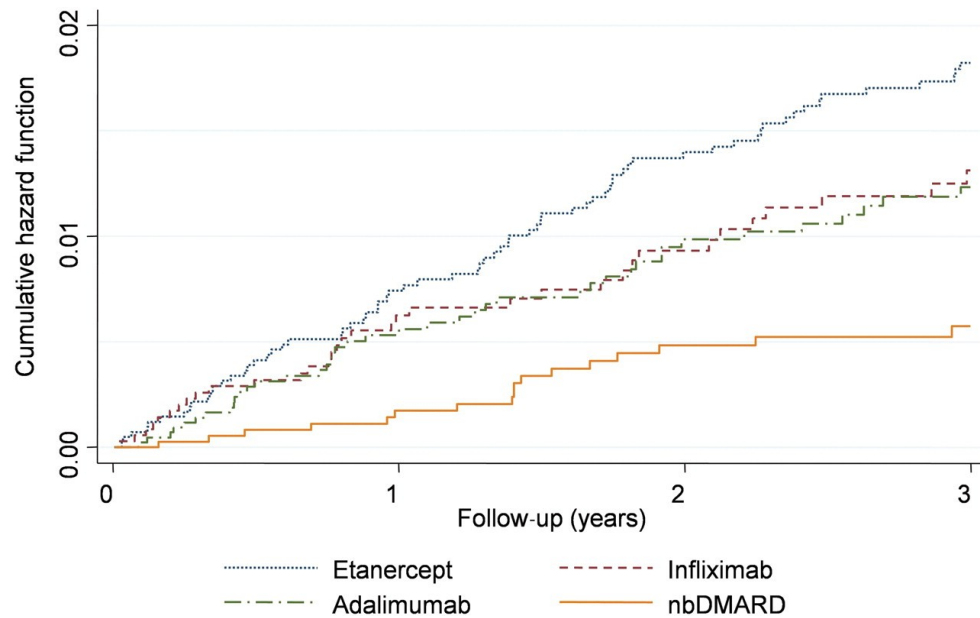
# Σηπτική αρθρίτιδα στους ασθενείς με RA υπό θεραπεία με TNF αναστολείς (BSRBR)

	DMARD	antiTNF	ETN	INF	ADA
ασθεν.-έτη	11.426	42.671	18.554	10.827	13.289
Επίπτωση (1000 pyrs)	1,8(1,1-2,7)	4,2(3,6-4,8)	4,6(3,7-5,7)	3,8(2,7-5,1)	3,9(2,9-5,1)
adjHR <sup>1</sup>	Ref	2,3(1,2-4,4)	2,5(1,3-4,9)	2,4(1,0-5,8)	1,9(0,9-4,0)

**Η θεραπεία με TNF αναστολείς διπλασιάζει τον κίνδυνο σηπτικής αρθρίτιδας στους ασθενείς με RA**

*Ann Rheum Dis* 2011;**70**:1810–1814.

# Σηπτική αρθρίτιδα στους ασθενείς με RA υπό θεραπεία με TNF αναστολείς (BSRBR)



- **Συχνότερη εντόπιση**  
γόνατο
- **Ισχυρότερη συσχέτιση**  
αρθροπλαστική: HR=2,45
- **Συχνότερο μικρόβιο**  
χρυσίζων σταφυλόκοκκος  
anti-TNF: 57%  
DMARD: 47%
- Επίσης στους anti-TNF  
**ενδοκυττάριοι μικροοργανισμοί**  
λίστέρια: 2  
σαλμονέλλα: 3  
ψευδομονάδα: 4

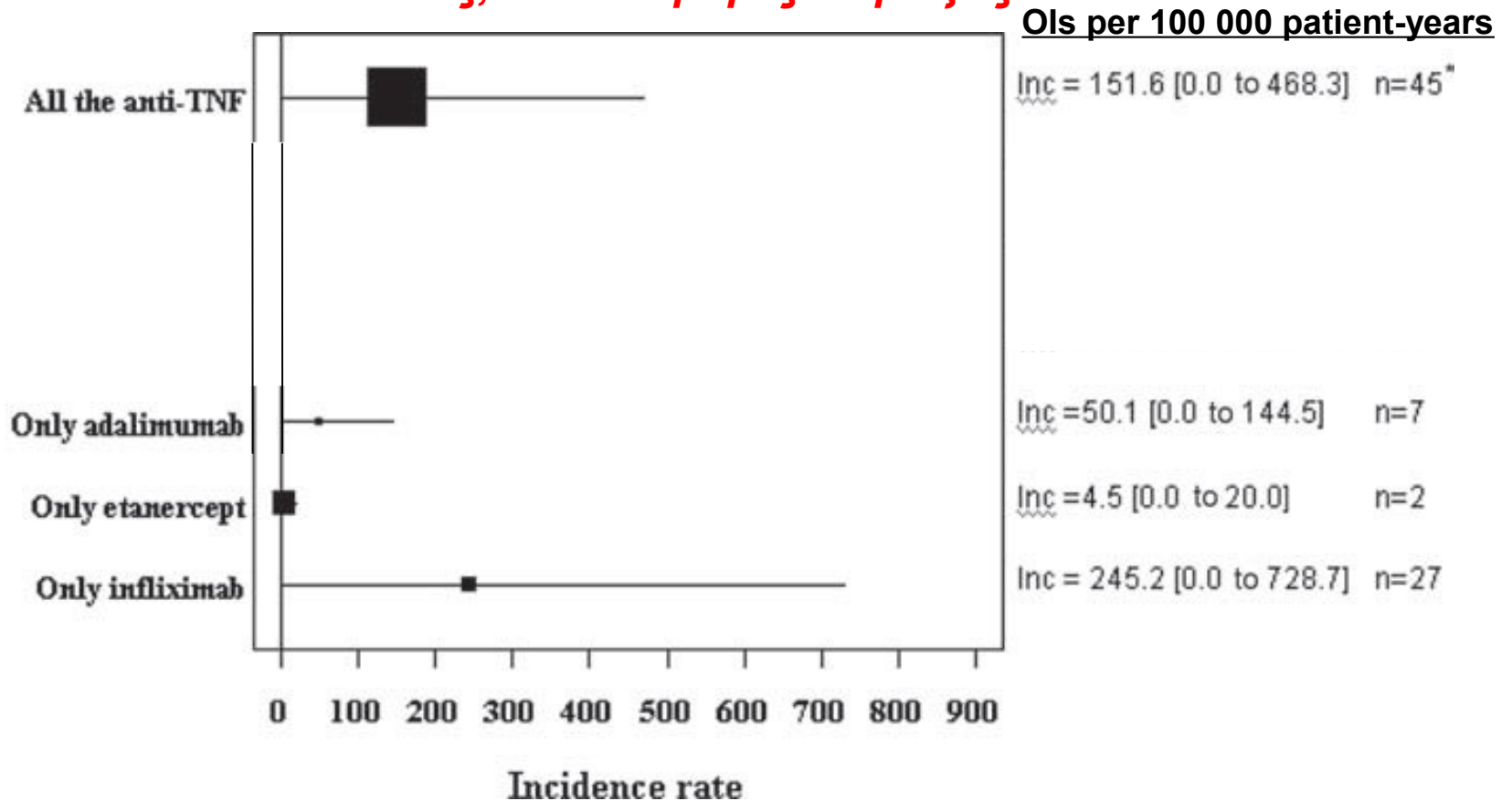
# **ευκαιριακές λοιμώξεις**

# Ευκαιριακές λομώξεις (εκτός TB) σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα και θεραπεία με αναστολείς TNF (RATIO)

Τύπος Ε.Λ.		N=45 (ασθ = 38)	ΕΝΤΑΤΙΚΗ=11	ΘΑΝΑΤΟΙ=4 (9%)
<b>ΒΑΚΤΗΡΙΑ (33%)</b>	Listeriosis	4	2	1
	Nocardiosis	4	1	0
	Non-TB myco bacteria	4	0	1
	Salmonellosis	3	2	0
<b>ΙΟΙ (40%)</b>	Herpes zoster	8	0	0
	Varicella	3	1	0
	Extensive HSV	3	1	0
	Disseminated CMV infection	4	1	0
<b>ΜΥΚΗΤΕΣ (22%)</b>	Pneumocystosis	5	2	1
	Aspergillosis	3	1	1
	Cryptococcosis	2	0	0
<b>ΠΑΡΑΣΙΤΑ (4%)</b>	Leishmaniasis	2	0	0

# Ετήσια επίπτωση ευκαιριακών λοιμώξεων (RATIO)

*Οι ευκαιριακές λοιμώξεις είναι σπάνιες, αλλά σοβαρές λοιμώξεις*



Age and sex adjusted incidence rate of opportunistic infections

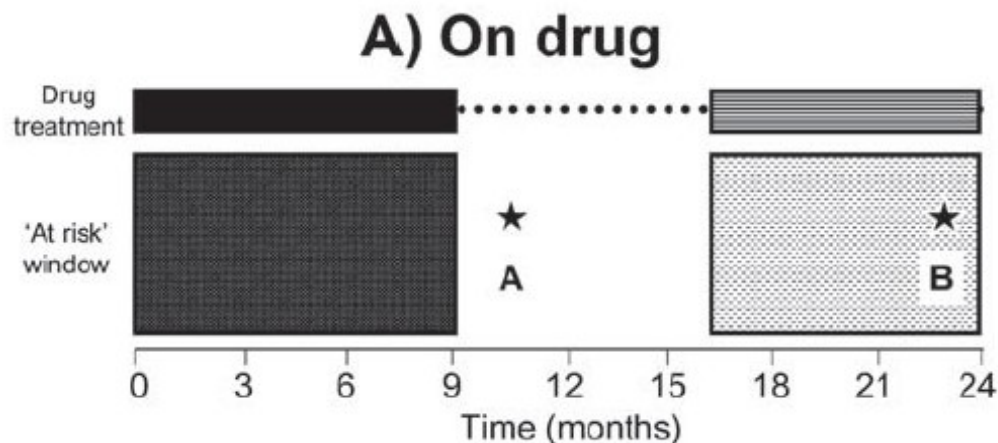
# Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση ευκαριακών λοιμώξεων σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα και θεραπεία με αναστολείς TNF (RATIO)

Ευκαιριακές λοιμώξεις		
	OR (95%CI)	p
ETN	1	
ADA	10,0 (2,3-44,4)	0,002
INF	17,6 (4,3-72,9)	< 0,0001
κορτικοειδή>10mg/ημ. ή ώσεις		
OXI	1	
NAI	6,3 (2,-20,0)	0,002

Πολυπαραγοντική ανάλυση, τελικό μοντέλο

**Ο κίνδυνος μη TB ευκαριακών λοιμώξεων είναι μεγαλύτερος με τα TNF μονοκλωνικά αντισώματα σε σύγκριση με τον διαλυτό υποδοχέα**

# Επίπτωση TB σε ασθενείς με RA υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF (BSRBR)

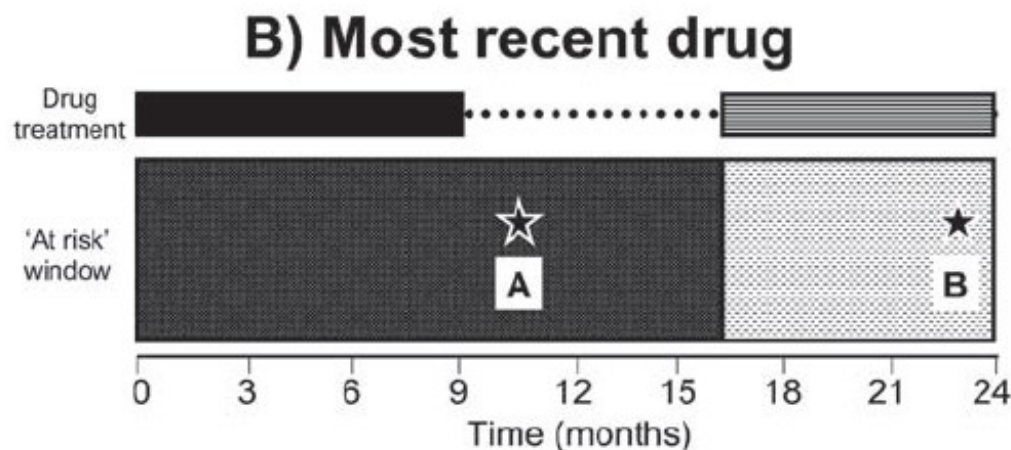


η ασθενών υπό αγωγή	DMARD (n=3232)	Anti-TNF (n=10712)	ETN (n=5521)	INF (n=3718)	ADA (n=4857)
Ασθεν. έτη	7345	28 447	12 744	8069	7634
η TB	0	27	5	11	11
Συχνότητα/ 100.000pyrs (95%CI)	0	95 (63 to 138)	39 (13 to 92)	136 (68 to 244)	144 (72- 258)
IRR			Ref	3.1 (1.0 to 9.5)	4.2 (1.4 to 12.4)

**Ο κίνδυνος φυματίωσης είναι 3-4/πλάσιος με τα TNF μονοκλωνικά αντισώματα σε σύγκριση με τον διαλυτό υποδοχέα**



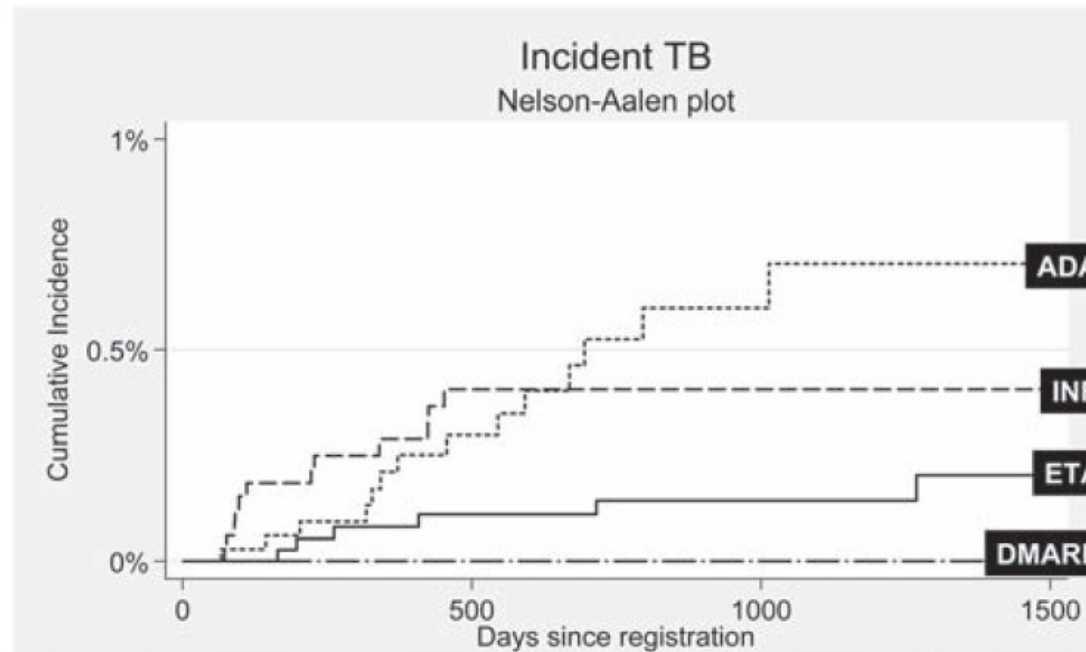
# Επίπτωση TB σε ασθενείς με RA υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF (BSRBR)



η ασθενών υπό αγωγή	DMARD (n=3232)	Anti-TNF (n=10712)	ETN (n=5521)	INF (n=3718)	ADA (n=4857)
Ασθεν. έτη	7345	34 025	15 070	9730	9224
η TB	0	40	8	12	20
Συχνότητα/ 100.000pyrs (95%CI)	0	118 (84 to 160)	53 (23 to 105)	132 (64 to 215)	217 (132 to 335)
IRR			Ref	2,2 (0.9 to 5.8)	4.2 (1.8 to 9.9)

- ★ ADA: number needed to harm=1/600
- ★ ETN: υπαρκτός κίνδυνος
- ★ Εξωπνευμονική εντόπιση
- ★ Εμφάνιση μετά διακοπή anti-TNF (ADA)

# Αθροιστική επίπτωση TB με αναστολείς του TNF μετά την πρώτη έκθεση σε TNF αναστολέα (BSRBR) *most recent drug model*



Μέσος χρόνος διάγνωσης  
18,5 μήνες

5,5 μήνες

13,4 μήνες

Drug	Registration (entry to study)	1 year (365 days)	2 years (730 days)	3 years (1095 days)	4 years (1460 days)
DMARD	3232	2652	1839	742	213
ETA	3913	3474	3051	2363	1020
INF	3295	2694	1918	1392	918
ADA	3504	2457	1531	729	247

**2-7 περιπτώσεις αναζωπύρωσης TB ανά 1000 ασθενείς στα 4 έτη παρακολούθησης**

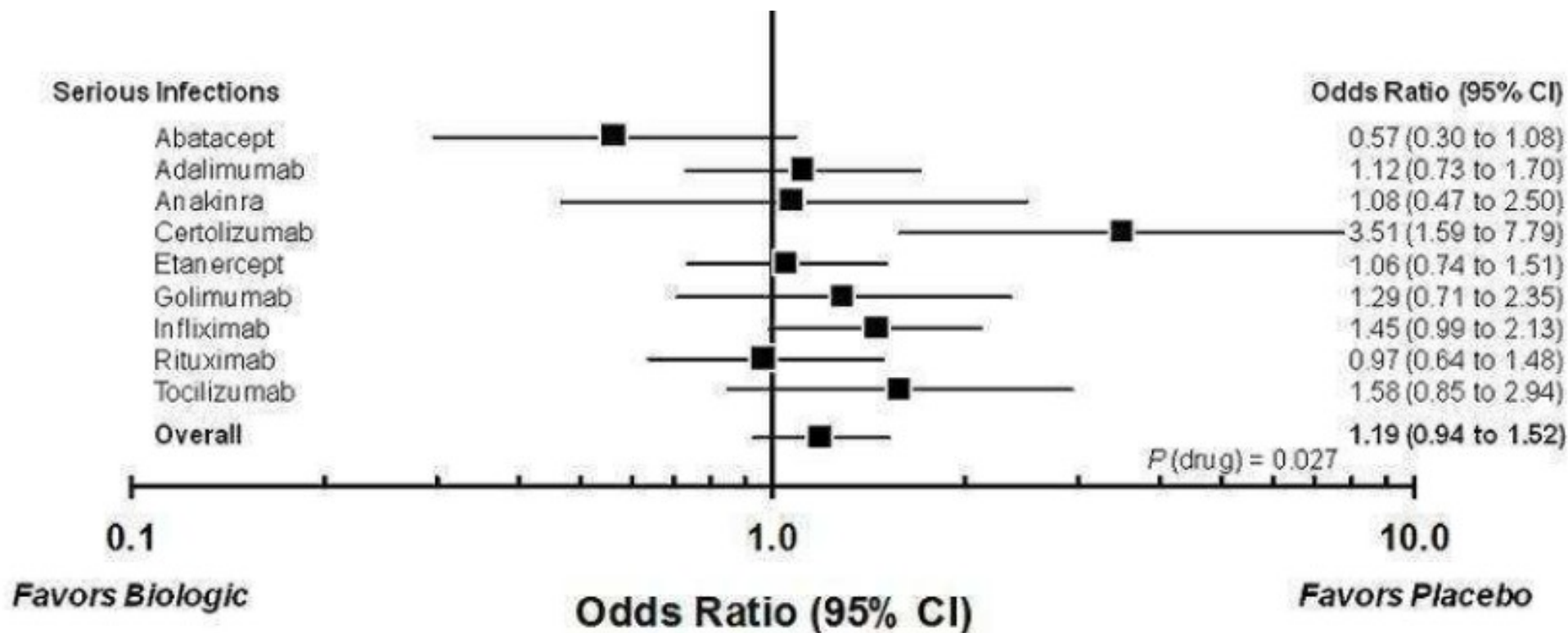
**ευκαιριακές λοιμώξεις:**  
**υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ**  
**των anti- TNF παραγόντων;**

**ΝΑΙ**

***Μεγαλύτερος κίνδυνος***  
***με τα TNF μονοκλωνικά αντισώματα σε***  
***σύγκριση με τον διαλυτό υποδοχέα***

# Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review)

**163 RCTs: 50.010 pts, median duration 6 months**  
**46 OLE: 11.954 pts, median duration 13 months**



# Κίνδυνος λοιμώξεων σε ασθενείς με ενεργό ΡΑ υπό certolizumab pegol

Ασθενείς: n=3397	
Ασθενείς έτη = 8658	
Επίπτωση/100 ασθεν. έτη	
λοιμώξεις	38,61
Σοβαρές λοιμώξεις	4,43
TB	0,5

British Society of Rheumatology (BSR) and British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) Annual Meeting, May 1-3, 2012

# Κίνδυνος λοιμώξεων σε ασθενείς με ενεργό ΡΑ υπό certolizumab pegol μακροχρόνια έκθεση

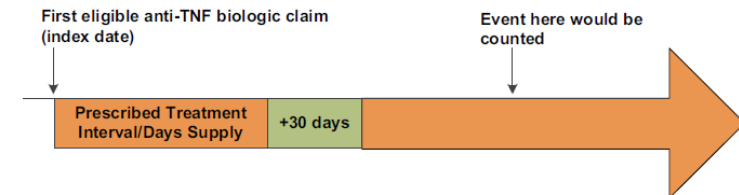
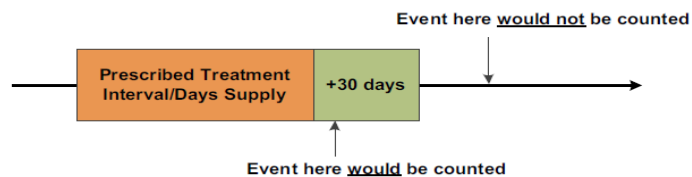
All studies (RCTs & OLEs)				
All CZP doses N=4049				
SAEs	IR/100 PY	ER/100PY	n pts	% pts
SIs	3.65	4.33	324	8
OIs	0.19	0.23	18	0.4
TB	0.47	0.47	44	1.1

Incidence rates (IRs) and exposure-adjusted event rates (ERs) per 100 patient-years

**TNF αναστολείς - λοιμώξεις - θνητότητα**

# Θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς με RA υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF

	Αίτια θανάτου	
	όλα	λοιμώξεις
IR/1000ptsy (95%CI)	5,34 (4,20-6,69)	0,9 (0,49-1,53)
SMR <sup>1</sup> (95%CI)	0,95 (0,73-1,17)	3,13 (1,36-4,51)



Fatal infections: Time on drug	
	IR (95%CI)
ADA	0,78 (0,15-2,49)
ETN	0,88 (0,30-2,10)
INF	0,73 (0,23-2,21)

Fatal infections: Intent-to treat	
	IR (95%CI)
ADA	0,93 (0,26-2,49)
ETN	0,70 (0,23-1,66)
INF	1,15 (0,44-2,52)

CI, confidence interval; IR, incidence rate; SMR, standardized mortality ratio.

<sup>1</sup>SMRs are calculated with respect to the expected rate of death in the US general population

**Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συχνότητα θανατηφόρων λοιμώξεων μεταξύ των TNF αναστολέων**



# Θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς με RA υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF (BSRBR)

Deaths within 30 days of infection					
DMARD		AntiTNF		Odds ratio <sup>1</sup> (95% CI)	p
n	%	n	%		
47	16	110	7	0,3 (0,5-0,8)	< 0,001

<sup>1</sup>Adjusted for age, gender, COPD, diabetes, smoking, disease duration, DAS, HAQ, entry year, steroid use and MTX use.

***Η ανταπόκριση στην anti-TNF θεραπεία, πριν την εκδήλωση της λοίμωξης, αποτρέπει την σήψη;;;***

# Θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς με RA υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF

Θανατηφόρες Λοιμώξεις (n=12)		
	n	%
TB αναπνευστικού	1	8,3
Πνευμονική TB	1	8,3
σηψαιμία	5	41,6
εγκεφαλίτις/μυελίτις/εγκεφαλομυελίτις	1	8,3
ενδοκαρδίτις	1	8,3
βρογχοπνευμονία	1	8,3
Χρόνια αποφρακτική βρογχιολίτις	1	8,3
οστεομυελίτις	1	8,3
Λοίμωξη ουροποιητικού	1	8,3

## **συμπέρασμα**

- **Ο κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων είναι ίδιος για όλους τους TNF αναστολείς**
- **Ευκαιριακές λοιμώξεις (σπάνιες, αλλά σοβαρές) και σε μικρότερο βαθμό φυματίωση παρατηρούνται συχνότερα με τα μονοκλωνικά αντισώματα**

# TNF Inhibitors are similar but not the same

