

Βιολογικοί Παράγοντες

Μαθήματα από το παρελθόν και μελλοντικές
προσδοκίες

Ασφάλεια

Λουκία Α. Κουτσογεωργοπούλου

Ρευματολόγος

Επιμελήτρια Β΄

Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας

Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Κανένα για αυτήν την παρουσίαση

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

UCB

Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων στα ρευματικά νοσήματα

Περιεχόμενα

- I. Παράγοντες που επηρεάζουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες
- II. Σύγκριση βιολογικών versus control
 - ✓ Registries
 - ✓ Randomized-controlled trials

Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων στα ρευματικά νοσήματα

Περιεχόμενα

- I. Παράγοντες που επηρεάζουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες
- II. Σύγκριση βιολογικών versus control
 - ✓ Registries
 - ✓ Randomized-controlled trials

Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων στα ρευματικά νοσήματα

Παράγοντες που επηρεάζουν τα ποσοστά εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών

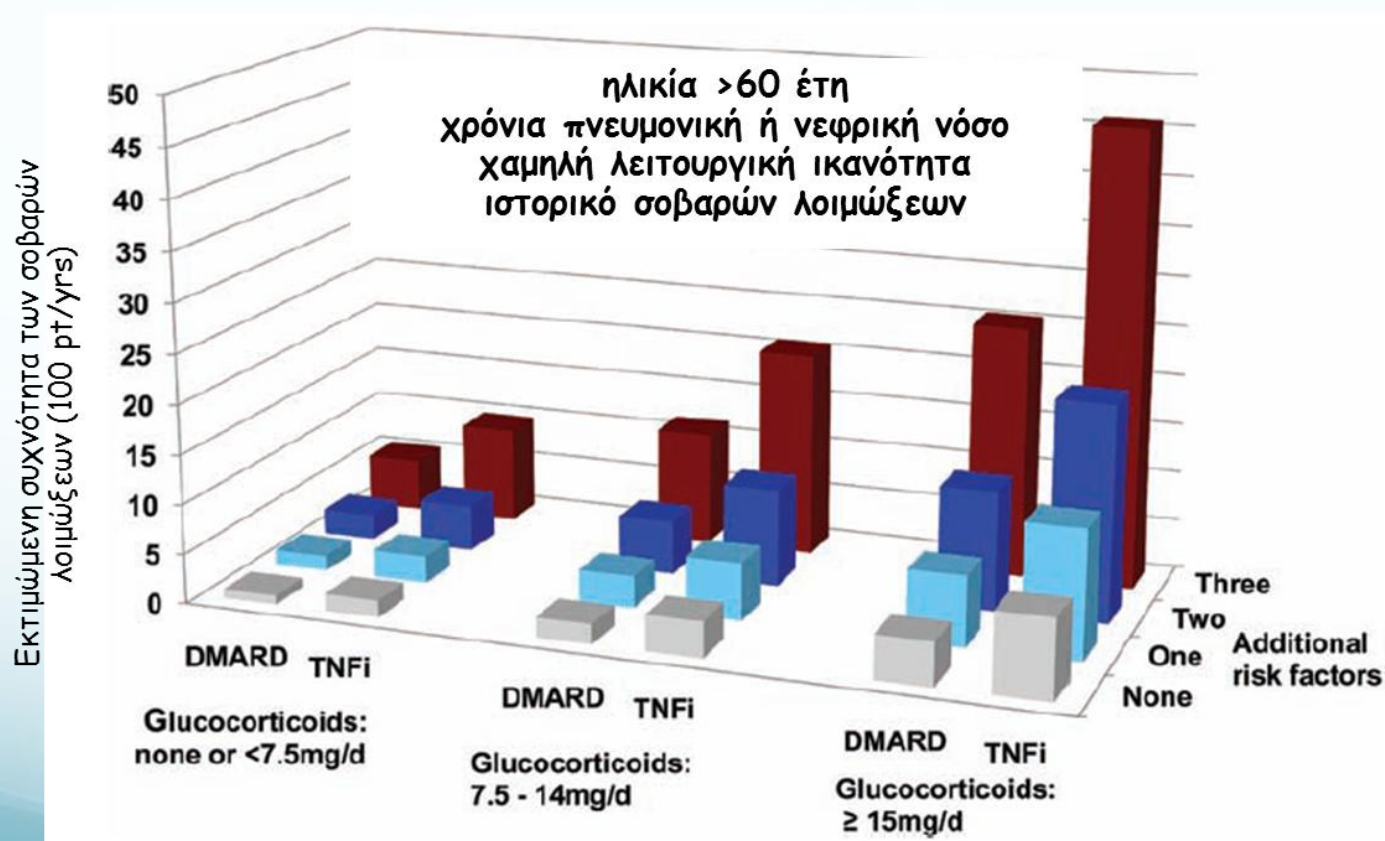
- ✓ Η φύση του νοσήματος
- ✓ Η σοβαρότητα του νοσήματος
- ✓ Η διάρκεια του νοσήματος
- ✓ Η συννοσηρότητα
- ✓ Οι συγχορηγούμενες θεραπείες
- ✓ Η ηλικία/ το φύλο των ασθενών
- ✓ Άλλοι παράγοντες (Κάπνισμα)

Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων στα ρευματικά νοσήματα

RABBIT Registry: Συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων

Συννοσηρότητα – συγχρηγούμενες θεραπείες - ηλικία

Εκτιμώμενη συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων (100pt/yr)
σε σχέση με τη θεραπεία & το προφίλ ασθενών



Είναι αυξημένος ο κίνδυνος λοιμώξεων
στους ασθενείς υπό θεραπεία με
βιολογικούς παράγοντες;

Η αντι TNF θεραπεία δεν σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών

ΣΑΕ (συχνότητα/1000 ασθενείς - έτη, 95% CI)	Ομάδα ελέγχου* (n=1155)	Αντι TNF θεραπεία (n=596)
Λοιμώξεις	19.6 (18.7, 20.6)	11.2 (10.3, 12.1)
Νεοπλασίες, κακοήθειες και αδιευκρίνιστες	19.1 (18.0, 20.3)	18.1 (15.9, 20.5)
Καρδιακές διαταραχές	4.3 (3.7, 5.0)	2.6 (1.9, 3.4)
Γαστρεντερικές διαταραχές	10.5 (9.2, 11.9)	10.5 (8.7, 12.7)
Μυοσκελετικές, COP	21.6 (20.1, 23.1)	17.7 (15.3, 20.4)
Νευρολογικές διαταραχές	29.2 (27.2, 31.3)	27.8 (24.3, 31.6)

*Ομάδα ελέγχου: ασθενείς με οροαρνητική ΡΑ σε θεραπεία με DMARD

The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Erica D. Dommasch, MD,^{a,d} Katrina Abuabara, MD,^{a,c} Daniel B. Shin, BA,^a Josephine Nguyen, MD,^a
Andrea B. Troxel, ScD,^{b,c} and Joel M. Gelfand, MD, MSCE^{a,b,c}
Philadelphia, Pennsylvania

Η αντι TNF θεραπεία

- εμφανίζει ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας σε βραχυπρόθεσμη χορήγηση
- δεν συνδέεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων
- 20 μελέτες
- n=6810
- 17.8 εβδομάδες, διάμεσος χρόνος παρακολούθησης

Κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF

Results	Παρακολούθηση pyrs	Αριθμός ΣΑΕs	Συχνότητα/ 1000 pyrs	(95% CI)
DMARD	9259	296	32	28.0, 36.0
All TNF	36230	1512	42	40.0, 44.0

~20% αύξηση του κινδύνου των σοβαρών λοιμώξεων σε σχέση με τα DMARDs

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

Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων στα ρευματικά νοσήματα

Cochrane overview

Σκοπός ανάλυσης

Σκοπός της μετα-ανάλυσης ήταν να εκτιμηθούν

οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

από τις 9 βιολογικές θεραπείες

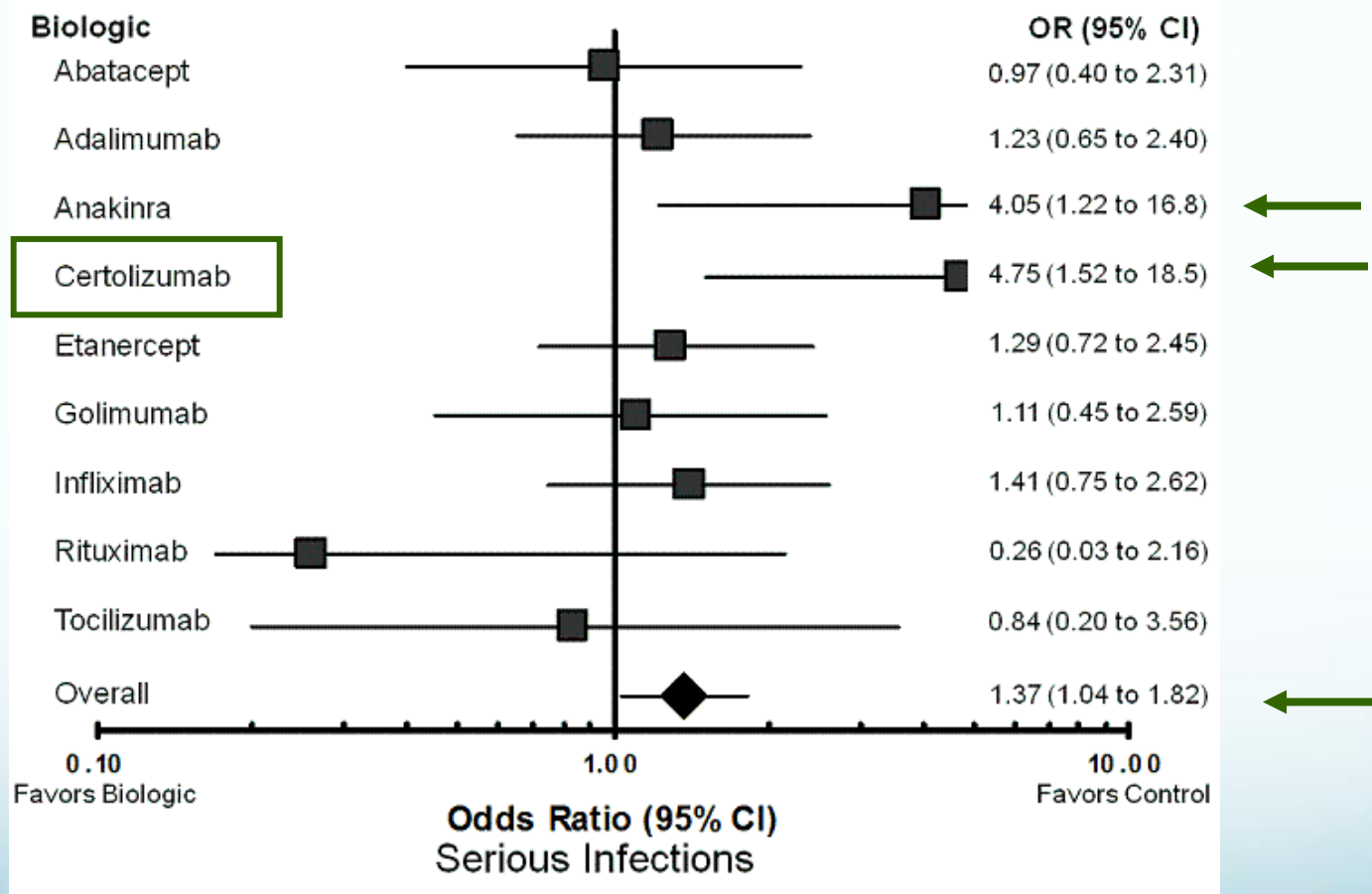
ABA, ADA, ANA, CZP, ETN, GLM, IFX, RTX και TCZ

σε διάφορες ενδείξεις, εκτός του HIV/AIDS.

Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων στα ρευματικά νοσήματα

Cochrane overview

Σοβαρές Λοιμώξεις



Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων στα ρευματικά νοσήματα Εμφάνισης φυματίωσης (TB) κατά τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με αντι-TNF παράγοντες

RATIO Registry (Γαλλία)

69 περιστατικά TB

- ρευματοειδής αρθρίτις (n = 40),
- σπονδυλαρθρίτιδες (n = 18),
- φλεγμ.νοσήματα εντέρου (n = 9),
- ψωρίαση (n = 1)
- ν. Αδαμαντιάδη- Behçet (n = 1)

ΚΑΝΕΙΣ ΔΕΝ ΠΗΡΕ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

	n	SIR	OR
IFX	36	18.6	13.3
ADA	28	29.3	17.1
ETA	5	1.8	-

Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων στα ρευματικά νοσήματα Εμφάνισης φυματίωσης (TB) κατά τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με αντι-TNF παράγοντες

ARTIS Registry 1998-2008 (Σουηδία)

Συγκρίθηκαν 3 ομάδες

- 6.603 ασθενείς με RA υπό αντι-TNF
- 67.705 ασθενείς με RA χωρίς αντι-TNF
- 471.047 γενικός πληθυσμός

Εμφανίστηκαν 25 περιστατικά TB

- 77/100.000 ή 1 περιστατικό TB σε ~1.300 ασθενείς
- Μέσος χρόνος εμφάνισης 20 μήνες
- 21 από τα 25 περιστατικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με αντι-TNF

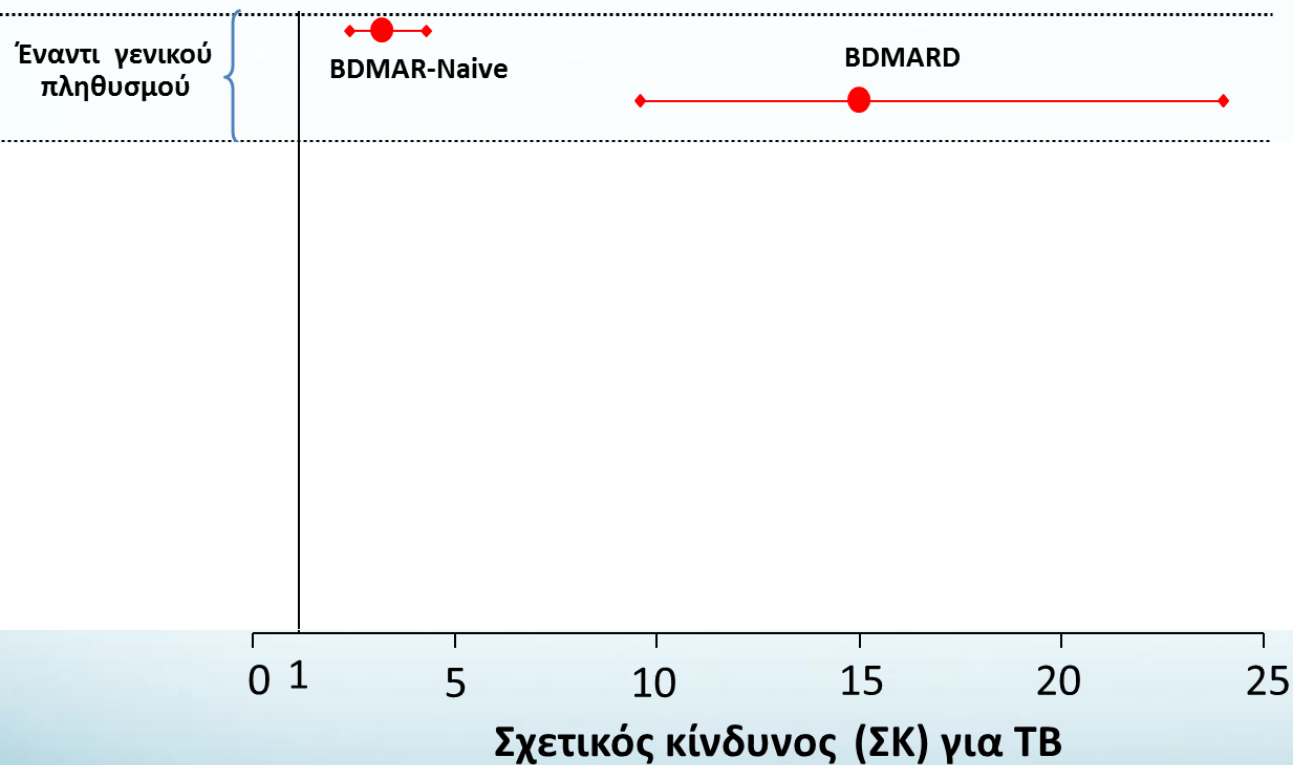
Περιστατικά ανά αντιTNF

17 με Infliximab 9 με Etanercept 5 με Adalimumab

Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων στα ρευματικά νοσήματα

Εμφάνιση φυματίωσης (TB) κατά τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με αντι-TNF παράγοντες

ARTIS Registry 1998-2008 (Σουηδία)

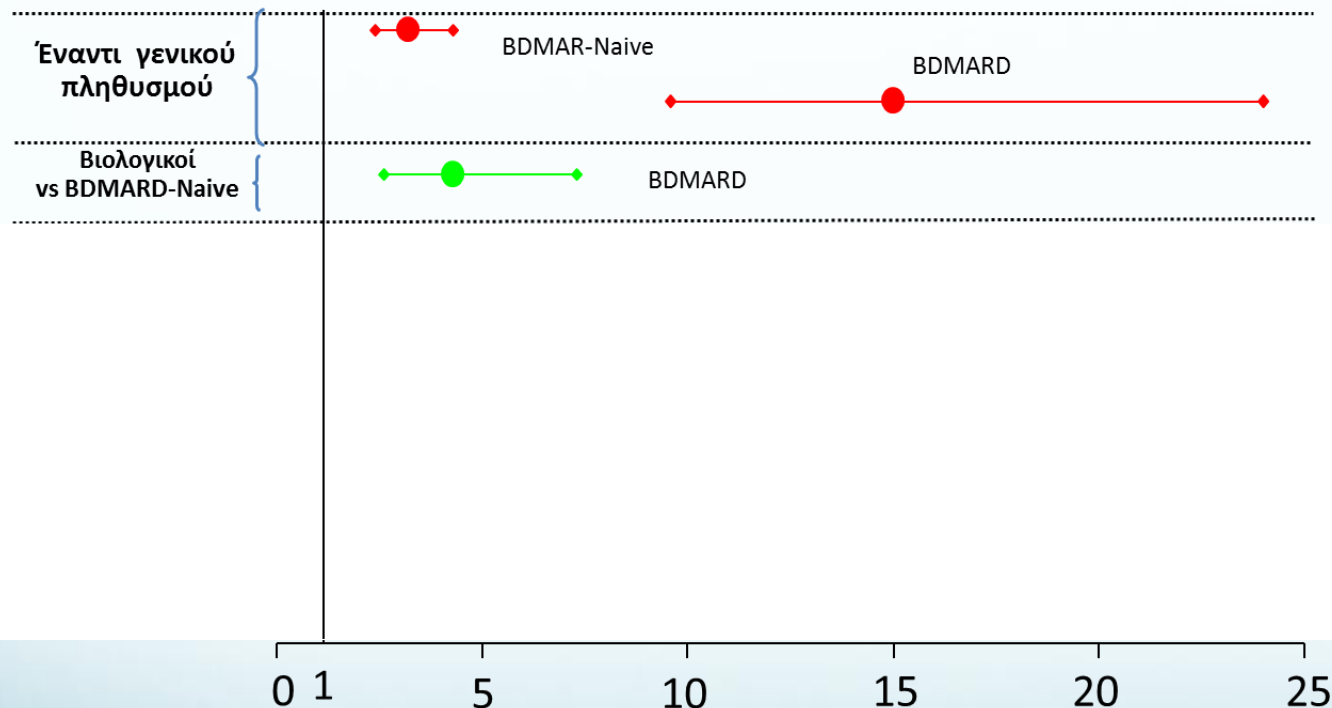


Υπολογισμός RR με COX-regression ανάλυση, συνεκτιμώντας ηλικία, φύλο και τόπο κατοικίας

Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων στα ρευματικά νοσήματα

Εμφάνιση φυματίωσης (TB) κατά τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με αντι-TNF παράγοντες

ARTIS Registry 1998-2008 (Σουηδία)



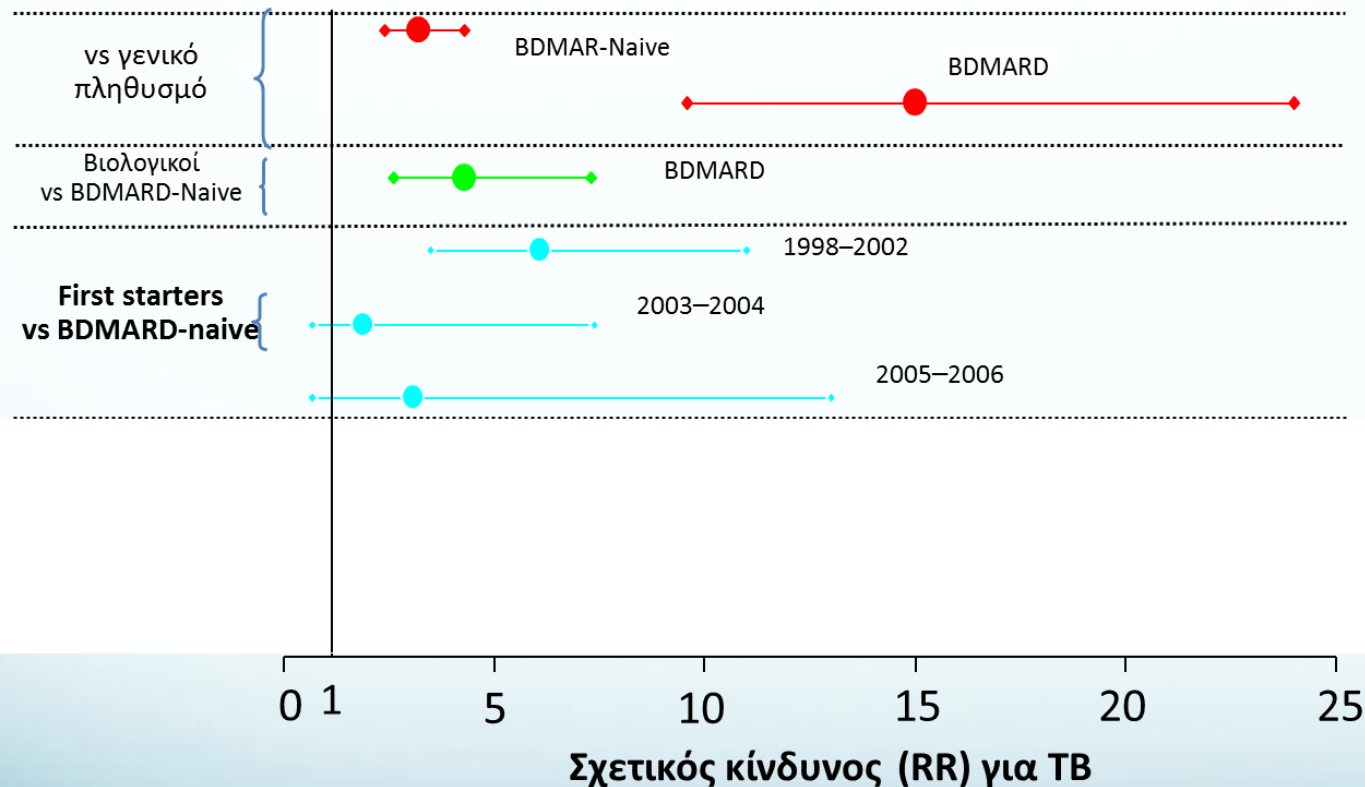
Σχετικός κίνδυνος (RR) για TB

Υπολογισμός RR με COX-regression ανάλυση, συνεκτιμώντας ηλικία, φύλο και τόπο κατοικίας

Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων στα ρευματικά νοσήματα

Εμφάνιση φυματίωσης (TB) κατά τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με αντι-TNF παράγοντες

ARTIS Registry 1998-2008 (Σουηδία)

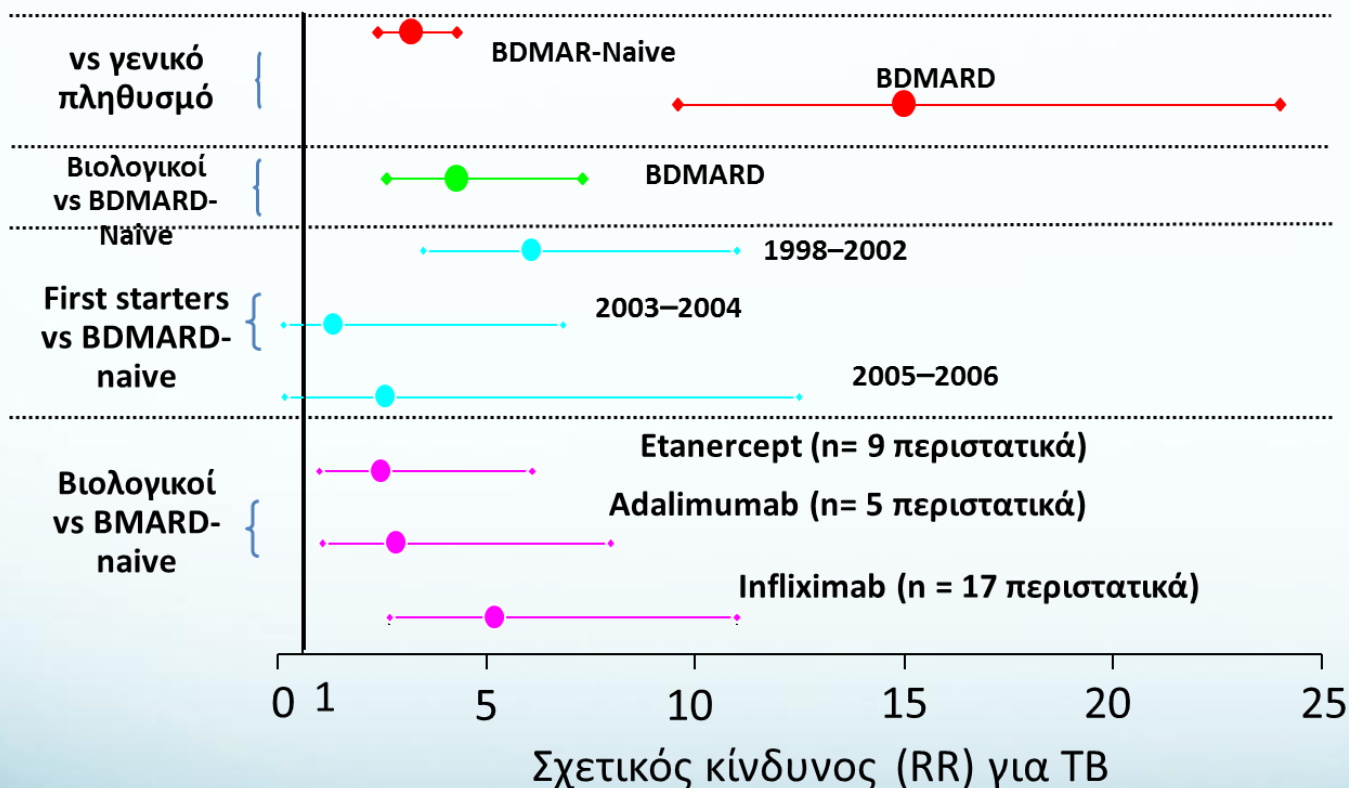


Υπολογισμός RR με COX-regression ανάλυση, συνεκτιμώντας ηλικία, φύλο και τόπο κατοικίας

Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων στα ρευματικά νοσήματα

Εμφάνιση φυματίωσης (TB) κατά τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με αντι-TNF παράγοντες

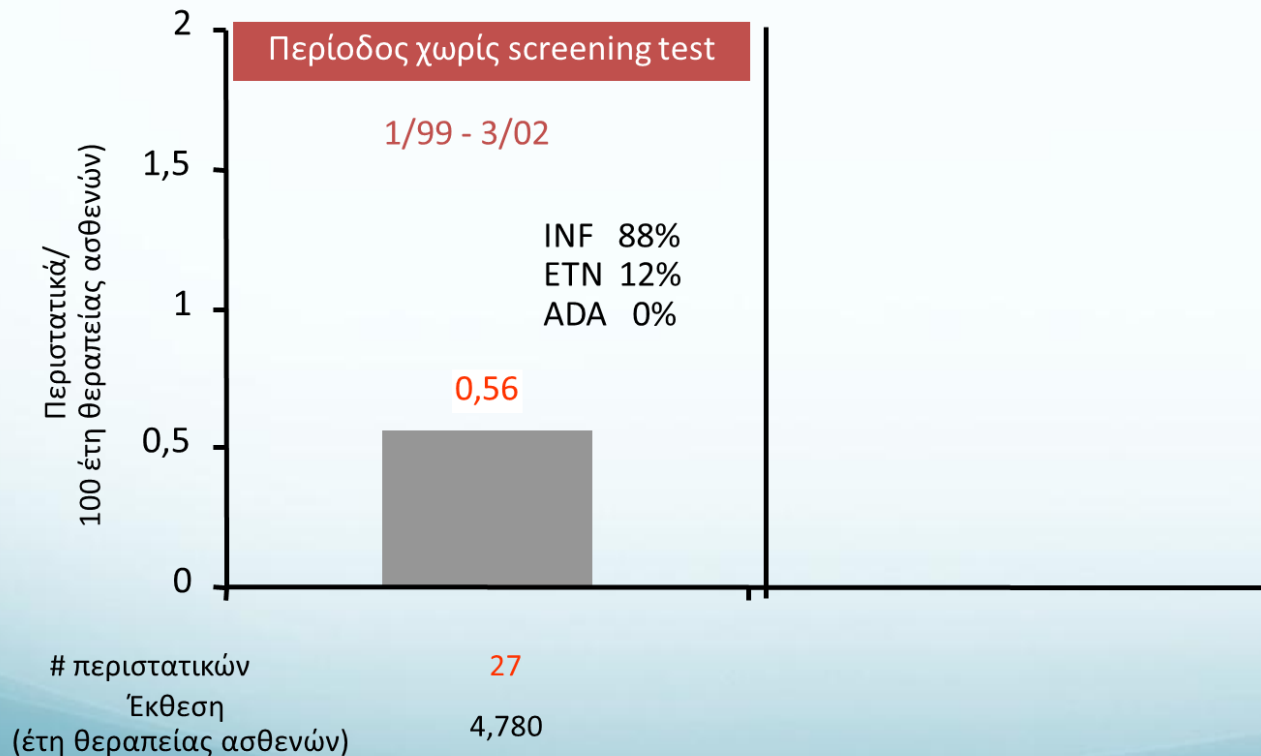
ARTIS Registry 1998-2008 (Σουηδία)



Υπολογισμός RR με COX-regression ανάλυση, συνεκτιμώντας ηλικία, φύλο και τόπο κατοικίας

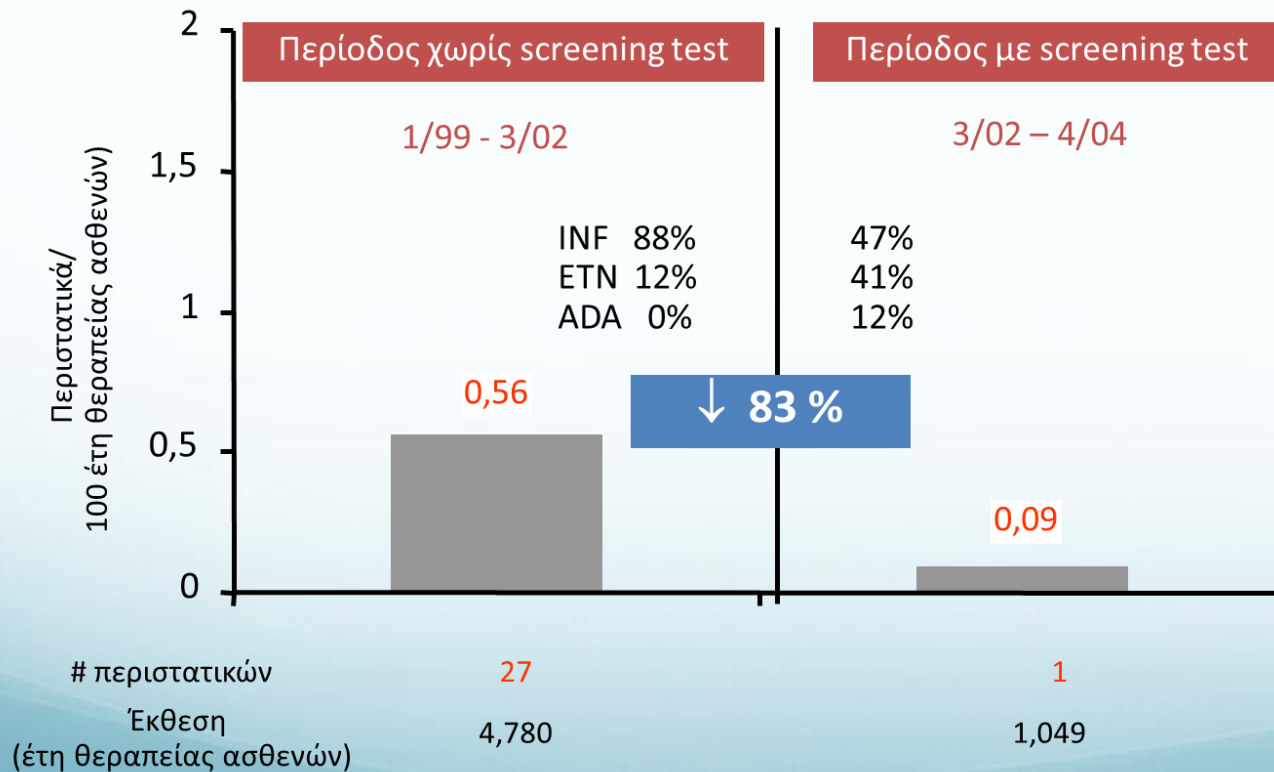
Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων στα ρευματικά νοσήματα Εμφάνιση φυματίωσης (TB) κατά τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με αντι-TNF παράγοντες

BIOBADASER Registry (Ισπανία) Σημασία προθεραπευτικού ελέγχου



Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων στα ρευματικά νοσήματα Εμφάνιση φυματίωσης (TB) κατά τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με αντι-TNF παράγοντες

ΒΙΟΒΑΔΑΣΕΡ Registry (Ισπανία) Σημασία προθεραπευτικού ελέγχου



Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register

J Askling,^{1,2} E Baecklund,³ F Granath,¹ P Geborek,⁴ M Fored,¹ C Backlin,⁵ L Bertilsson,⁶ L Cöster,⁷ L T Jacobsson,⁸ S Lindblad,² J Lysholm,⁹ S Rantapää-Dahlqvist,¹⁰ T Saxne,⁴ R van Vollenhoven,² L Klareskog,² N Feltelius¹¹

STURE

Table 3 Incidence of malignant lymphoma (95% CI) and number of lymphoma cases in 6604 Swedish patients with RA starting treatment with anti-TNF therapy 1998 to July 2006, follow-up for lymphoma to 2006

Year of first anti-TNF treatment start	Time since first start of anti-TNF treatment in years			
	<1	1–2	2–4	4+
1998–2001	161 (43 to 412), 4	82 (9.9 to 295), 2	125 (46 to 273), 6	122 (50 to 252), 7
2002–3	55 (1.4 to 307), 1	111 (14 to 402), 2	68 (8.3 to 247), 2	0 (0 to 1217), 0
2004–6	44 (1.1 to 245), 1	57 (1.5 to 319), 1	0 (0 to 571), 0	–, –

RA, rheumatoid arthritis; TNF, tumour necrosis factor.

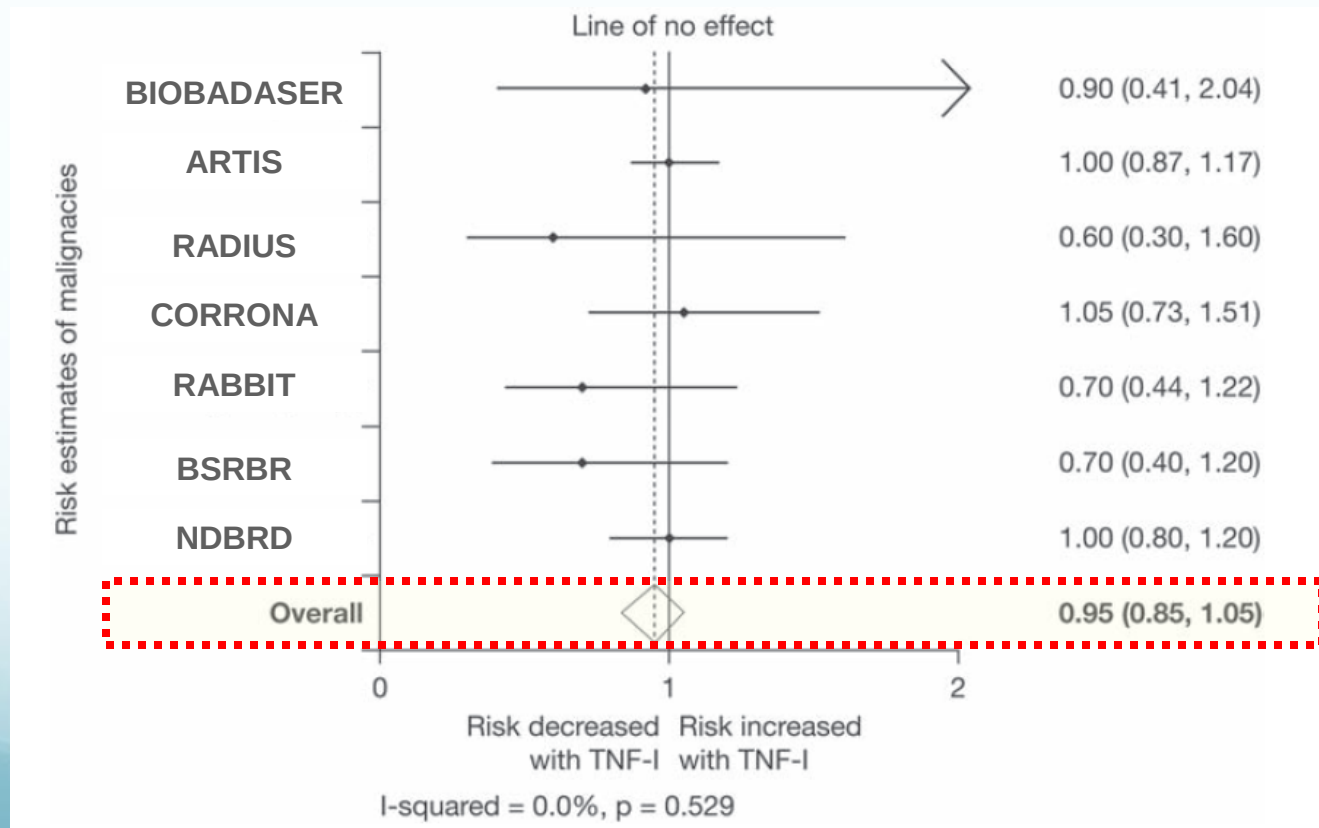
26 λεμφώματα σε 26 981 pts years, σχετικός κίνδυνος (RR) 1.35 (95% CI 0.82 to 2.11) σε σχέση με anti-TNF-naïve RA ασθενείς και 2.72 (95% CI 1.82 to 4.08) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό

Η θεραπεία με αναστολείς του TNF δεν αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης κακοηθειών

Μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών παρατήρησης > 40.000 ασθενείς με RA, >150.000 pts-years

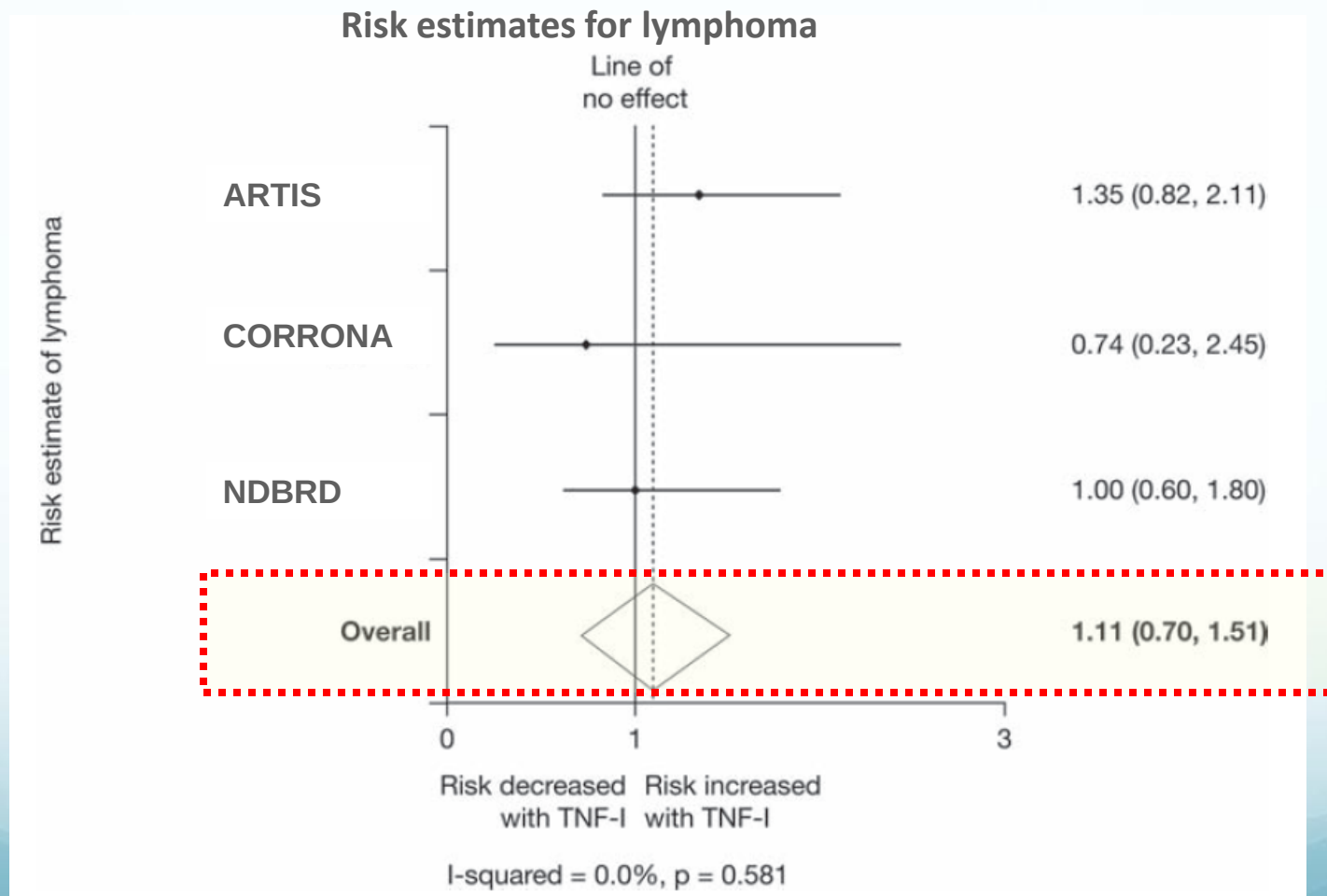
IR: 7,4 κακοήθειες (95% CI 5.71,8.89) ανά 1000 pts-years

Risk estimates for malignancy

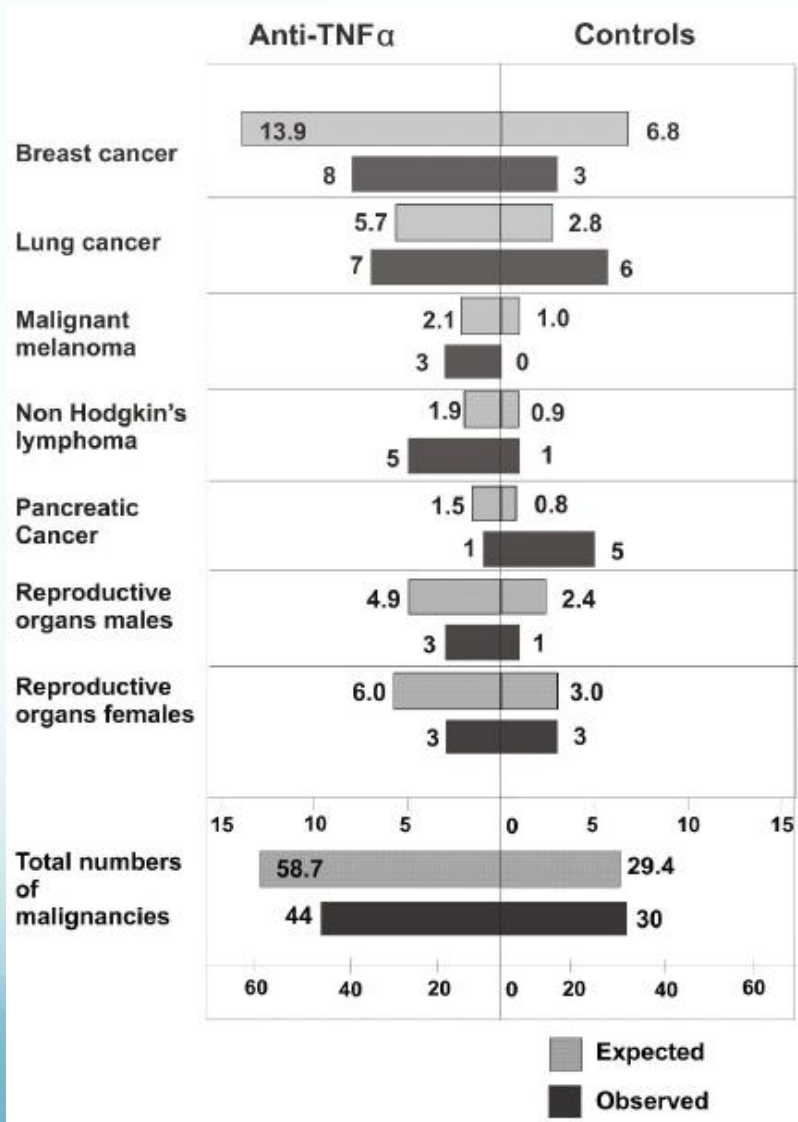


Η θεραπεία με αναστολείς του TNF δεν αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης λεμφωμάτων

Μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών παρατήρησης > 40.000 ασθενείς με RA, >150.000 pts-years



RABBIT: Malignancy risk in biologically treated RA pts

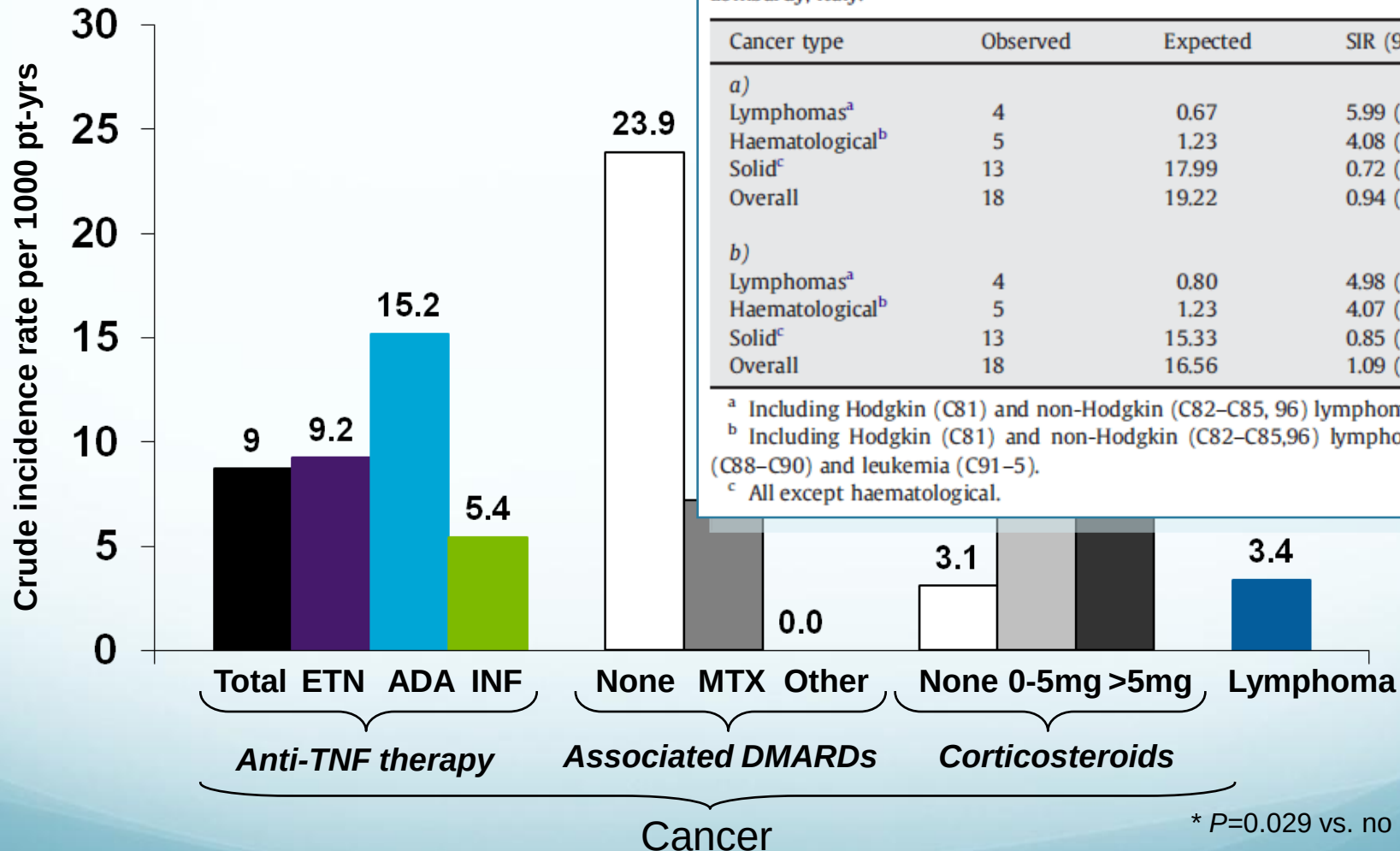


◀ Observed numbers of cancers and expected numbers from the general population, standardized by age and sex

■ No significant differences in the overall incidence of malignancies in patients exposed or unexposed to anti-TNFα or anakinra treatment were found. The same applied to the risk of recurrent malignancies.

LORHEN Registry:

Anti-TNF therapy and cancer development in RA



SIRs of cancer in RA patients treated with biological therapy in comparison with the general population living in Milan (a) and Varese (b), two representative towns in Lombardy, Italy.

Cancer type	Observed	Expected	SIR (95% CI)
a)			
Lymphomas ^a	4	0.67	5.99 (1.61–15.35)
Haematological ^b	5	1.23	4.08 (1.32–9.53)
Solid ^c	13	17.99	0.72 (0.38–1.24)
Overall	18	19.22	0.94 (0.55–1.48)
b)			
Lymphomas ^a	4	0.80	4.98 (1.34–12.74)
Haematological ^b	5	1.23	4.07 (1.31–9.49)
Solid ^c	13	15.33	0.85 (0.45–1.45)
Overall	18	16.56	1.09 (0.64–1.72)

^a Including Hodgkin (C81) and non-Hodgkin (C82–C85, 96) lymphomas.

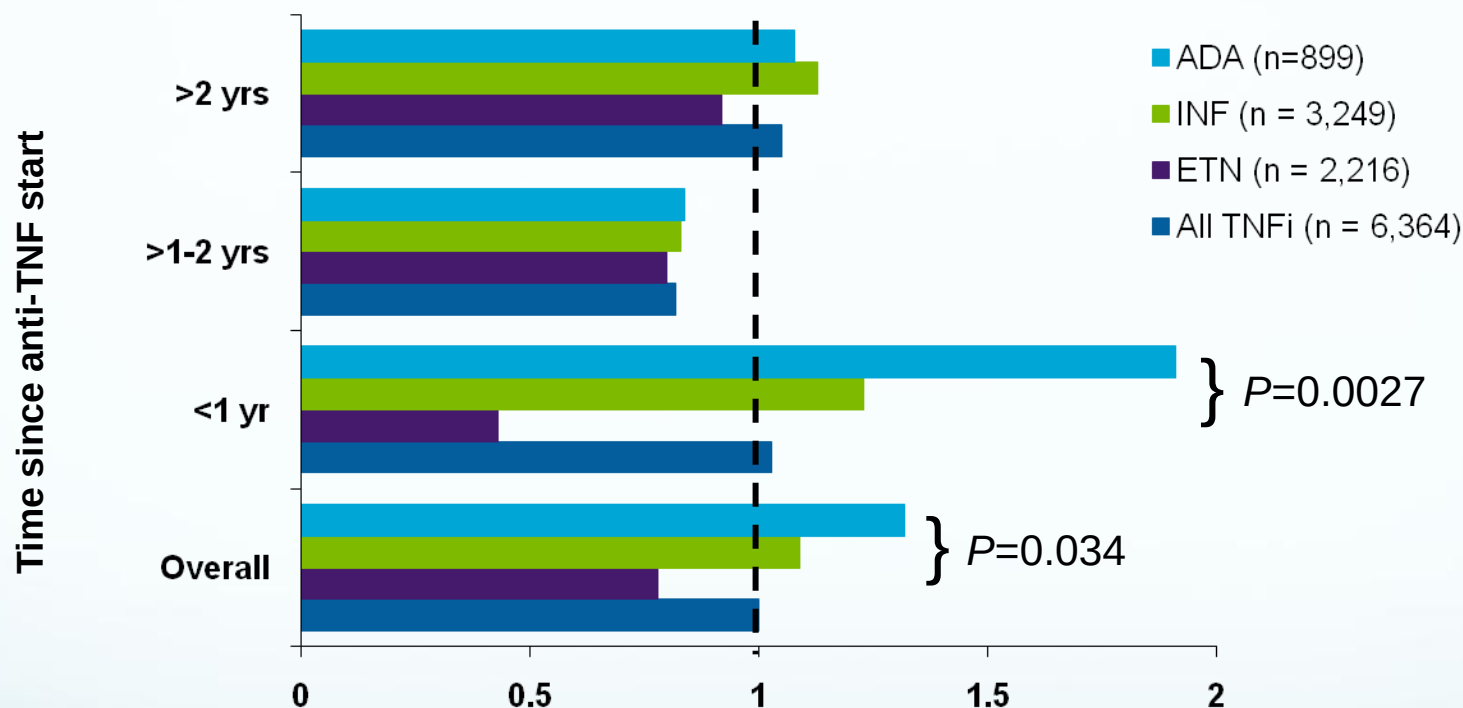
^b Including Hodgkin (C81) and non-Hodgkin (C82–C85,96) lymphoma, myeloma (C88–C90) and leukemia (C91–5).

^c All except haematological.

ARTIS Registry: Anti-TNFs and malignancy risk in RA



Relative risk of cancer in biologic treated pts compared to biologic naïve pts



- When each of the anti-TNF agents were compared with the biologics-naïve national RA cohort, no increase in cancer risk was observed
- However, ETN patients had a lower risk of cancer in the first year compared with the biologics-naïve nation RA cohort



US Database: Anti-TNFs and malignancy risk

Malignancy	Odds Ratio	<i>P</i>
All cancers	1.0	0.858
Melanoma	2.3	0.070
INF	2.6	
ETN	2.4	
Non-melanomatous skin cancers	1.5	<0.001
INF	1.7	
ETN	1.2	

13,001 patients, 5291 received biologics (mostly ETN and INF)

- Biologic therapies are associated with an increased risk of skin cancers, but not for solid tumours or lymphoproliferative malignancies
- These associations were consistent across different biologic therapies

Αναστολείς του TNF και καρδιαγγειακά συμβάντα

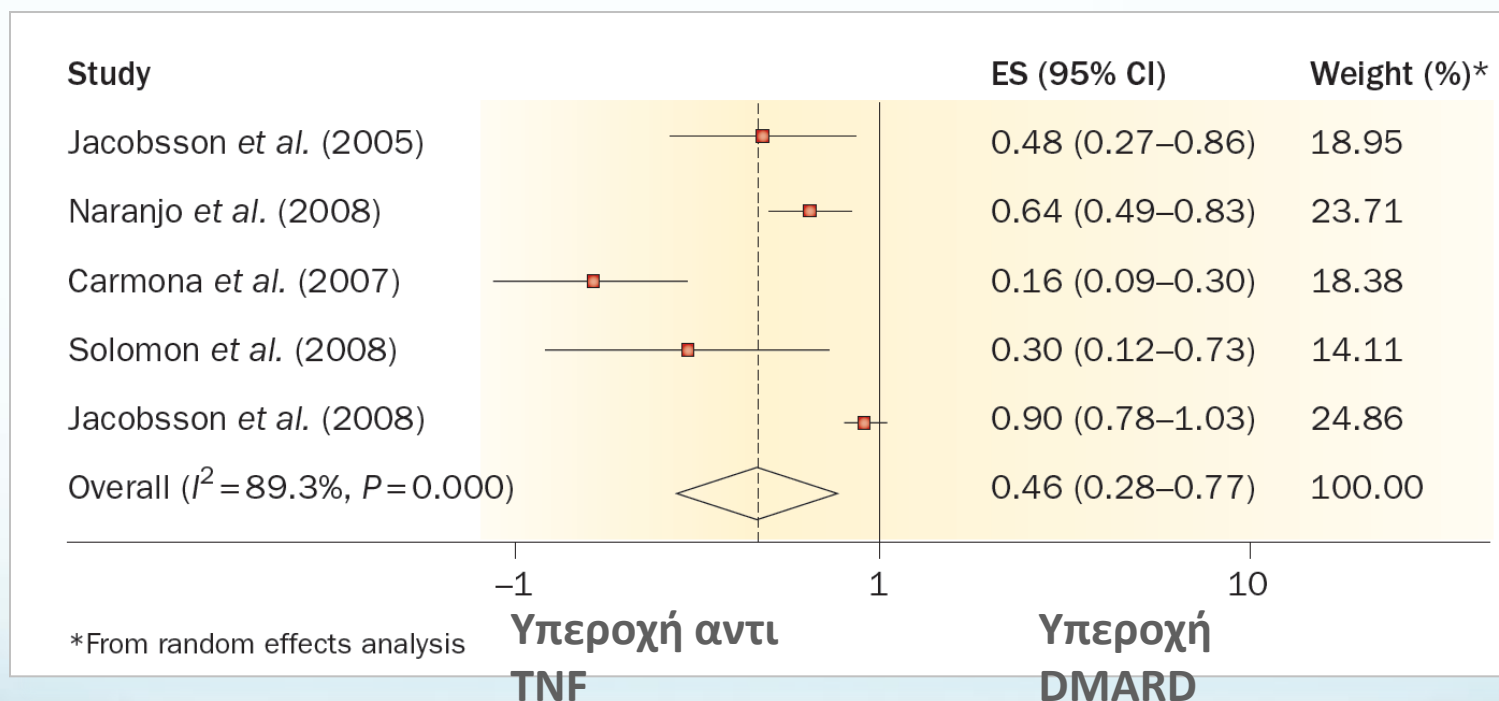
- Όλοι οι αναστολείς του TNF αντενδείκνυνται σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια (NYHIII & IV)
- Σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο;

Οι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων

Παράγοντες για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη ΨΑ

Παράγοντας	# μελετών	Ευρήματα
Δυσλιπιδαιμία	6	Πιο συχνή στους ασθενείς με ΨΑ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου
Υπέρταση	6	
Παχυσαρκία ή αυξημένο BMI	3	Οι ασθενείς με ΨΑ έχουν αυξημένο BMI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου
Σακχαρώδης διαβήτης	4	Πιο συχνή στους ασθενείς με ΨΑ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου
Κάπνισμα	3	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με ΨΑ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ελέγχου

Μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών σε ασθενείς με RA σε θεραπεία με αντι TNF



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 Anti-TNF	9.259 36.230	296 1512	32(28-36) 42(40-44)	Ref 1,2(1,1-1,5)
RABBIT	DMARD Anti-TNF	1.765 3.041	40 147	23(16-31) 48(41-57)	Ref 2,13
REAL	DMARD Anti-TNF	1.104 1.480	30 82	27,2(18,7-38,3) 55,4(44,6-68,4)	Ref 2.04(1,34-3,1)
USA (4 databases)	DMARD Anti-TNF	4.192 6.089	326 497	77,8 81,6	Ref 1,05(0,9-1,2)

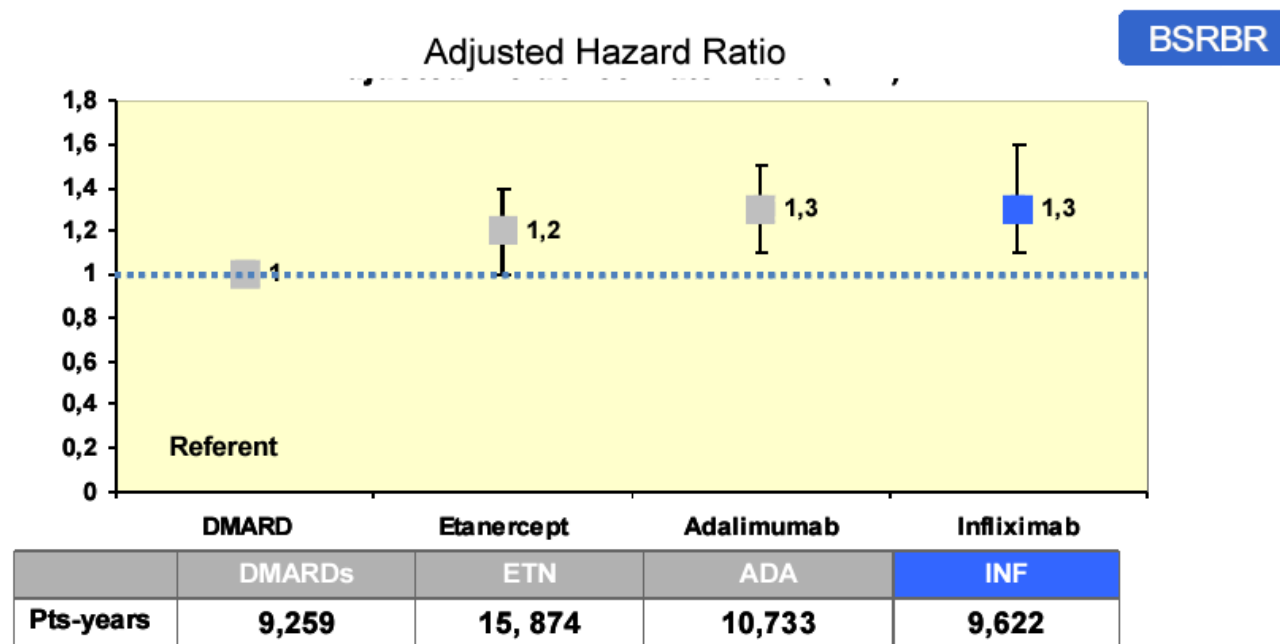
Rheumatology 2011;50:124–131
Ann Rheum Dis 2011;70:1914–1920
 Arthritis Care & Research 2012;64(8):1125–1134
 JAMA 2011;306(21):2331-39

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

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

JAMA 2011;306(21):2331-39

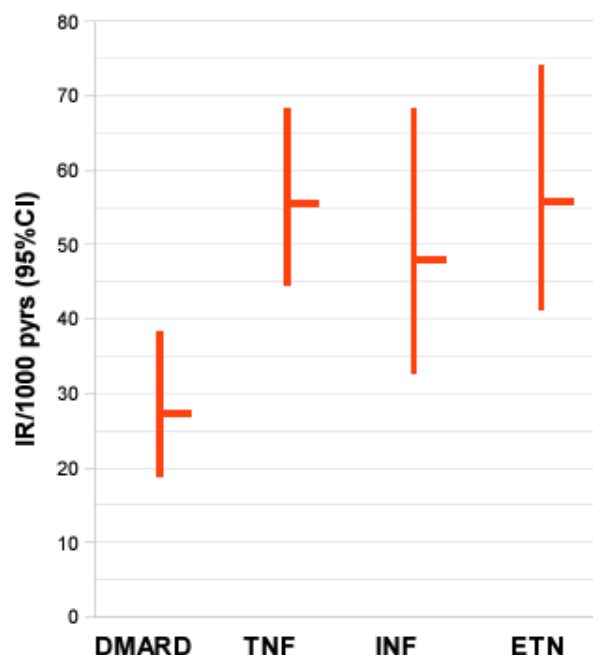
Παρόμοια συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων μεταξύ των αναστολέων του TNF



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 (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.

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

Λοίμωξη	DMARD Incidence rate 1000pyrs	antiTNF Incidence rare 1000pyrs	AdjIRR ¹
Κατώτερο αναπνευστικό	26,6 (18,7-36,7)	20,6 (17,9-23,6)	0,77 (0,46-1,31)
Δέρμα και μαλακά μόρια	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)

¹Adjusted 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 ^{1,2}	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)

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

² ETN vs INF and ADA p=0,306 ns

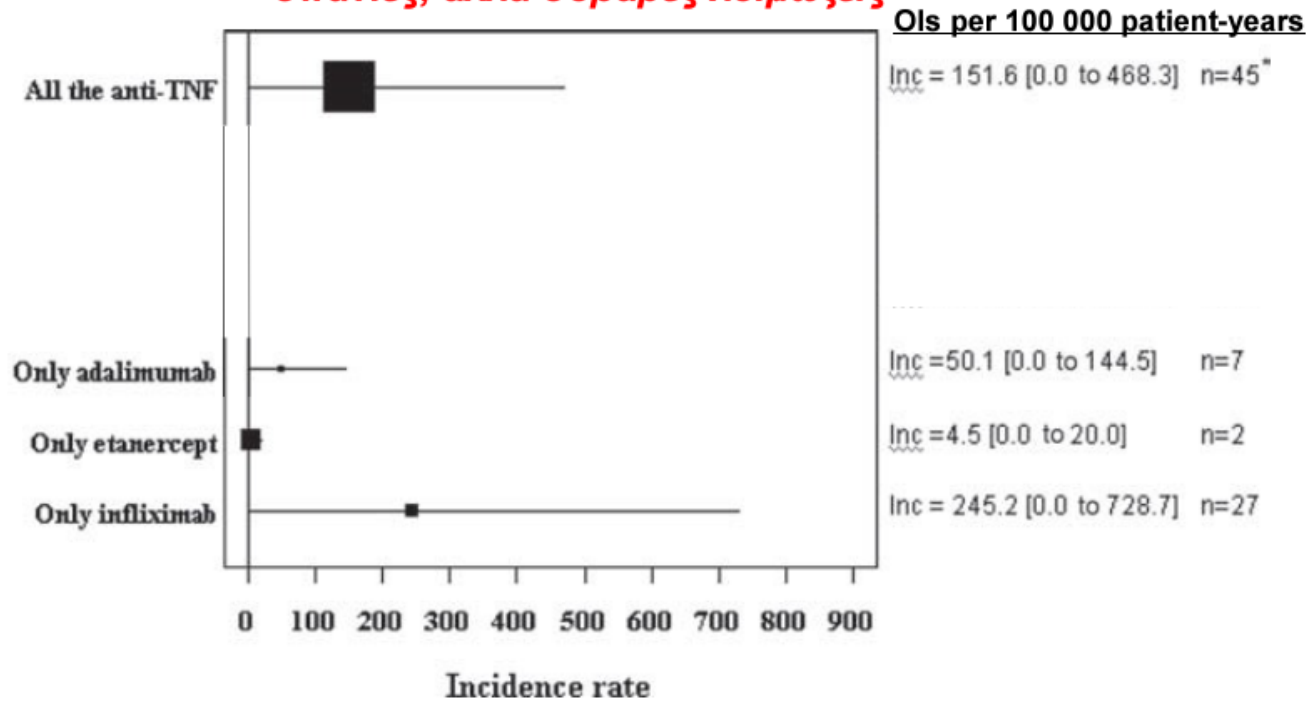
***Είναι πιθανόν και άλλοι παράγοντες, εκτός των TNF αναστολέων,
να συνεισφέρουν στον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων
του δέρματος και των μαλακών ιστών***

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

OXI
σημαντική

Ετήσια επίπτωση ευκαιριακών λοιμώξεων (RATIO)

Οι ευκαιριακές λοιμώξεις είναι
σπάνιες, αλλά σοβαρές λοιμώξεις



Age and sex adjusted incidence rate of opportunistic infections

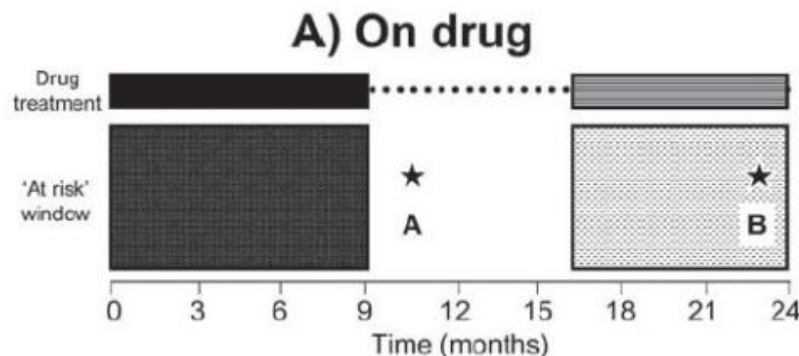
Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση ευκαριακών λοιμώξεων σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα και θεραπεία με αναστολείς TNF (RATIO)

	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
n 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

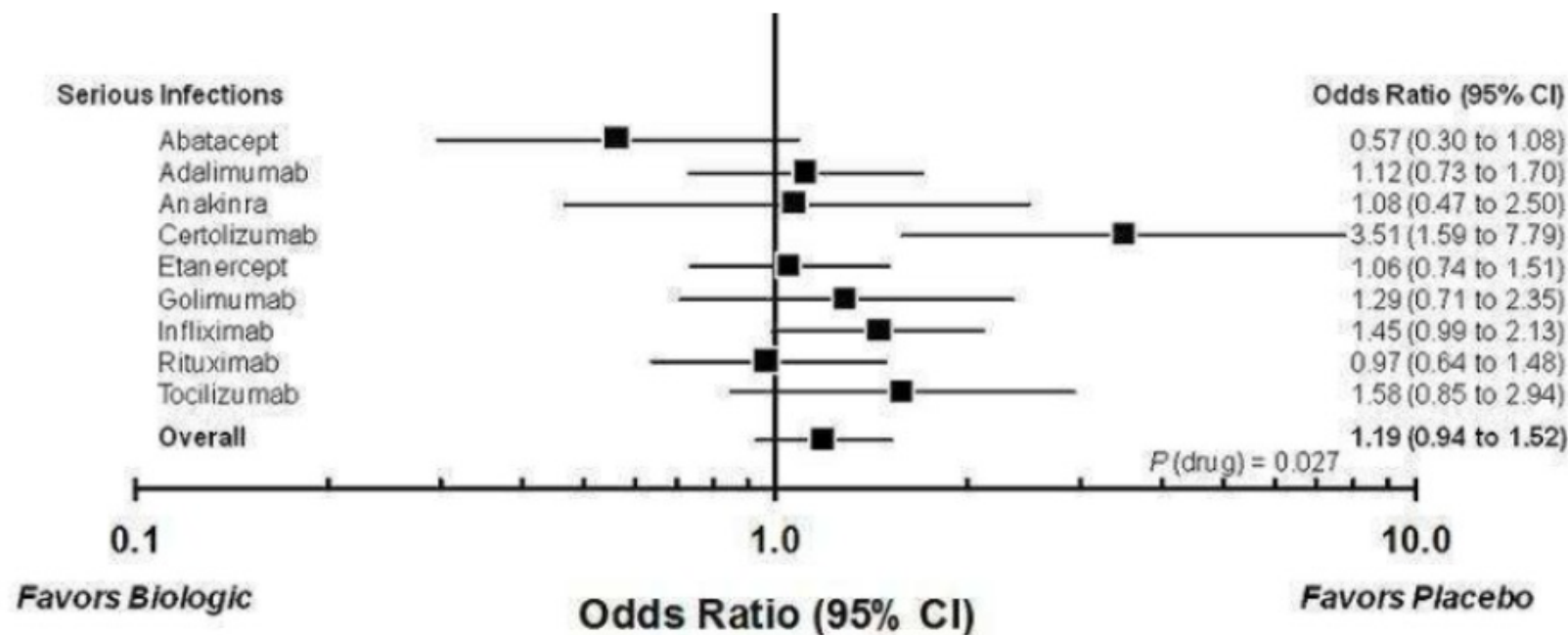
ευκαιριακές λοιμώξεις:
υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ
των anti- TNF παραγόντων;

ΝΑΙ

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

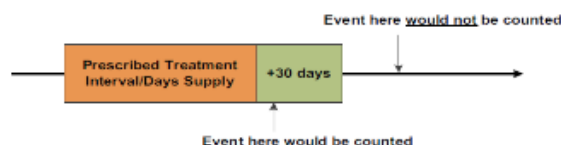
Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review)

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



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 ¹ (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.

¹SMRs 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

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**