

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Σοβαρές λοιμώξεις και νεοπλασματικές παθήσεις από τη χρήση της αδαλιμουμάμπης (Humira) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η αδαλιμουμάμπη είναι ένας βιολογικός παράγοντας και το πρώτο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η εύρεση της συχνότητας εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων και νεοπλασματικών παθήσεων, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, έπειτα από τη χρήση της αδαλιμουμάμπης ως μονοθεραπεία ή της χρήσης της αδαλιμουμάμπης σε συνδυασμό με κάποιο από τα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα σε σχέση με τη χρήση τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων ως μονοθεραπεία ή σε σχέση με εικονική θεραπεία (placebo). Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων PubMed, χρησιμοποιώντας τις λέξεις-κλειδιά "rheumatoid arthritis", "adalimumab", "serious infection(s)", "malignancy(ies)", "Humira", "adult(s)". Η αναζήτηση αφορούσε σε άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα έως και το 2015 και περιελάμβανε κλινικές δοκιμές. Η λήψη της αδαλιμουμάμπης δεν αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων και νεοπλασματικών παθήσεων, εκτός από το λέμφωμα και κάποιες μορφές καρκίνου του δέρματος, όπως το μελάνωμα και ο μη μελανοκυτταρικός καρκίνος του δέρματος. Η συχνότητα εμφάνισης λεμφώματος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 2–3 φορές υψηλότερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Οι σημαντικότερες σοβαρές λοιμώξεις που σχετίζονται με τη λήψη αδαλιμουμάμπης αφορούν στο ανώτερο αναπνευστικό και η επίπτωσή τους είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς που λαμβάνουν αδαλιμουμάμπη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης, αυτοάνοση και εξελικτική νόσος άγνωστης αιτιολογίας, η οποία προσβάλλει κυρίως τις αρθρώσεις. Η διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας γίνεται πιο συχνά σε άτομα ηλικίας <60 ετών και προσβάλλει σε μεγαλύτερο ποσοστό τις γυναίκες απ' ό,τι τους άνδρες. Το κυριότερο σύμπτωμα της νόσου περιλαμβάνει τη φλεγμονή των αρθρώσεων (συνήθως στα χέρια και στα πόδια), με αποτέλεσμα τη διόγκωσή τους, τον πόνο και τη σταδιακή εξασθένηση της λειτουργικής ικανότητας των πασχόντων, λόγω της βλάβης που υφίστανται τα οστά και οι χόνδροι. Παγκόσμια, ο επιπολασμός της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ανέρχεται στο 0,5–1%,<sup>1–3</sup> ενώ στην Ελλάδα είναι 0,7% και είναι παρόμοιος με τον επιπολασμό στις άλλες ευρωπαϊκές χώρες.<sup>4</sup>

Οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν σκοπό να εμποδίσουν ή να περιορίσουν την καταστροφή των αρθρώσεων, να μειώσουν τον πόνο που νιώθουν οι ασθενείς και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους.<sup>1,5</sup> Η καταστροφή των αρθρώσεων και η γενικότερη εξέλιξη της νόσου είναι πιο έντονη στα πρώτα χρόνια εμφάνισης της νόσου και γι' αυτό η έγκαιρη διάγνωση και η λήψη αποτελεσματικής φαρμακευτικής αγωγής στους πρώτους 3–4 μήνες διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην περαιτέρω εξέλιξή της.<sup>6</sup>

Η χρήση των επονομαζόμενων τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) στα πρώτα στάδια επιφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα, καθώς καθυστερεί την πορεία της νόσου, χωρίς ωστόσο να μπορεί να διακόψει

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(2):165–172  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(2):165–172

Δ. Φράγκου,  
Π. Γαλάνης

Εργαστήριο Οργάνωσης και  
Αξιολόγησης Υπηρεσιών Υγείας,  
Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό  
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Αθήνα

Serious infections and malignancies following the administration of adalimumab (Humira) to patients with rheumatoid arthritis

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αδαλιμουμάμπη  
Humira  
Κακοήθεια  
Ρευματοειδής αρθρίτιδα  
Σοβαρή λοίμωξη

Υποβλήθηκε 6.6.2016  
Εγκρίθηκε 16.6.2016

τη διαδικασία της καταστροφής των αρθρώσεων.<sup>1,7</sup> Το πλέον διαδεδομένο φάρμακο της κατηγορίας αυτής είναι η μεθοτρεξάτη (methotrexate, MTX), η οποία μολονότι βελτιώνει τα συμπτώματα της νόσου και μειώνει τη διαδικασία καταστροφής των αρθρώσεων, δεν είναι πάντοτε αποτελεσματική.<sup>8,9</sup> Επί πλέον, στη συγκεκριμένη κατηγορία των φαρμάκων ανήκουν και η λεφλουνομίδη (leflunomide), η χλωροκίνη (chloroquine), η υδροξυχλωροκίνη (hydroxychloroquine), η κυκλοσπορίνη (cyclosporin), η αζαθειοπρίνη (azathioprine), η πενικιλλαμίνη (D-penicillamine), η σουλφασαλαζίνη (sulfasalazine) και τα ανθελονοσιακά φάρμακα (antimalarial drugs).<sup>10-13</sup>

Οι παράγοντες νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor, TNF) είναι κυτοκίνες (ή κυτταροκίνες), ένα είδος πρωτεϊνών που ευθύνονται για την πρόοδο των φλεγμονών στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.<sup>1</sup> Η δραστική ουσία αδαλιμουμάμπη είναι ένας βιολογικός παράγοντας και αποτελεί το πρώτο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει τους παράγοντες νέκρωσης των όγκων και το οποίο μελετήθηκε για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.<sup>8,13</sup>

Η αδαλιμουμάμπη με την εμπορική ονομασία "Humira" εμφανίστηκε το 1993 και το 2002 έλαβε την έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) για τη χρήση της από ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ στην Ευρώπη εγκρίθηκε το 2003 από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA).<sup>14,15</sup> Η αδαλιμουμάμπη συνέβαλλε αποφασιστικά στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, αλλά σχετίζεται και με την εμφάνιση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η εύρεση της συχνότητας εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων και νεοπλασματικών παθήσεων, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, έπειτα από τη χρήση της αδαλιμουμάμπης ως μονοθεραπεία ή της χρήσης της αδαλιμουμάμπης σε συνδυασμό με κάποιο από τα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα σε σχέση με τη χρήση τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων ως μονοθεραπεία ή σε σχέση με εικονική θεραπεία (placebo). Σημειώνεται ότι σοβαρή ονομάζεται κάθε λοίμωξη επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς, η οποία απαιτεί τη χορήγηση ενδοφλέβιων αντιβιοτικών ή τη νοσηλεία σε νοσοκομείο.<sup>13</sup>

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων PubMed, χρησιμοποιώντας τις λέξεις-κλειδιά "rheumatoid arthritis", "adalimumab", "serious infection(s)", "malignancy(ies)", "Humira", "adult(s)". Η αναζήτηση αφορούσε σε άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα έως και το 2015 και περιελάμβανε κλινικές δοκιμές (clinical trials) με ενήλικες.

## 2. ΑΔΑΛΙΜΟΥΜΑΜΠΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΝΤΙΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η χρήση της αδαλιμουμάμπης σε συνδυασμό με κάποιο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα και τα σημεία της νόσου, από τη δεύτερη κιόλας εβδομάδα της χρήσης.<sup>10</sup> Επί πλέον, δεν έχει βρεθεί στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων στους ασθενείς που λαμβάνουν αδαλιμουμάμπη σε συνδυασμό με κάποιο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο ως μονοθεραπεία (1,3% και 1,9%, αντίστοιχα), ενώ οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται σε λοίμωξη αφορούν στο ανώτερο αναπνευστικό και η συχνότητα εμφάνισης είναι παρόμοια στις δύο ομάδες ασθενών (19,8% και 15,1%, αντίστοιχα).<sup>10</sup> Σημειώνεται, εξ άλλου, ότι η επίπτωση-πυκνότητα των σοβαρών λοιμώξεων δεν διαφοροποιείται ανάλογα με τον αριθμό των τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων που λαμβάνουν οι ασθενείς, είτε ανήκουν στην ομάδα της αδαλιμουμάμπης, είτε ανήκουν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.<sup>10</sup> Επί πλέον, η επίπτωση-πυκνότητα σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με αδαλιμουμάμπη δεν διαφέρει από εκείνη του γενικού πληθυσμού που πάσχει από ρευματοειδή αρθρίτιδα.<sup>10,16,17</sup>

Σε ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι δεν λαμβάνουν κάποιο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο πριν από τη διεξαγωγή της μελέτης, αλλά μπορεί να λαμβάνουν κάποιον αντι-παράγοντα νέκρωσης των όγκων (anti-TNF-α), το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων είναι 3,1%, περιλαμβανομένων των περιπτώσεων φυματίωσης.<sup>18</sup> Η επίπτωση-πυκνότητα των σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο αδαλιμουμάμπη σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν αδαλιμουμάμπη σε συνδυασμό με κάποιο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο είναι παρόμοια.<sup>12,18</sup> Ο προτυποποιημένος λόγος επιπτώσεων-πυκνοτήτων για τις νεοπλασματικές παθήσεις (εκτός του βασικοκυτταρικού καρκινώματος και του καρκινώματος *in situ*) είναι 0,64–0,71, ενώ για το λέμφωμα ανέρχεται σε 1,09–1,99 και για το μελάνωμα είναι 1,29.<sup>12,18-21</sup> Σημειώνεται ότι η επίπτωση-πυκνότητα των σοβαρών λοιμώξεων, περιλαμβανομένης και της φυματίωσης, είναι μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους λήψης αδαλιμουμάμπης και μειώνεται με την πάροδο του χρόνου.<sup>12</sup>

Σε μια μετα-ανάλυση,<sup>3</sup> η βραχυπρόθεσμη λήψη αδαλιμουμάμπης στη δόση των 40 mg κάθε 15 ημέρες είναι ανεκτή από τους ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μελέτες στις οποίες

οι ασθενείς ελάμβαναν αδαλιμουμάμπη σε συνδυασμό με κάποιο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο (κυρίως μεθοτρεξάτη) ή κάποιο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο ως μονοθεραπεία και βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για τις σοβαρές λοιμώξεις είναι 1,73 (95% ΔΕ [διάστημα εμπιστοσύνης]: 0,72–4,14), ενώ δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της λήψης αδαλιμουμάμπης και της συχνότητας εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ( $p > 0,10$ ). Επί πλέον, ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση διαφόρων μορφών καρκίνου είναι 1,02 (95% ΔΕ: 0,30–3,47), ενώ και στην εν λόγω περίπτωση δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ( $p > 0,10$ ). Μόνο ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση φυματίωσης είναι αυξημένος (2,25, 95% ΔΕ: 0,46–11,02), χωρίς όμως να ανευρεθεί στατιστικά σημαντική σχέση ( $p > 0,10$ ).

### 3. ΑΔΑΛΙΜΟΥΜΑΜΠΗ ΚΑΙ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Η θεραπεία με αδαλιμουμάμπη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη υπερέχει σε σχέση με τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.<sup>5,9,22–25</sup>

Η επίπτωση-πυκνότητα σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν αδαλιμουμάμπη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη είναι παρόμοια με την επίπτωση-πυκνότητα σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία.<sup>5,22,26</sup> Επί πλέον, η επίπτωση-πυκνότητα σοβαρών λοιμώξεων και κακοηθειών δεν διαφέρει από την αναμενόμενη επίπτωση-πυκνότητα στον γενικό πληθυσμό, εξουδετερώνοντας τη συγχυτική επίδραση της ηλικίας και του φύλου.<sup>8,16,17,27</sup> Σημειώνεται όμως ότι η επίπτωση-πυκνότητα εμφάνισης λεμφώματος και καρκινώματος πλακωδών κυττάρων του δέρματος σε ασθενείς που λαμβάνουν αδαλιμουμάμπη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη είναι μεγαλύτερη σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία.<sup>25</sup>

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν αδαλιμουμάμπη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη είναι μεγαλύτερη σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (2,5% και 1,2%, αντίστοιχα).<sup>7,24</sup> Επί πλέον, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες οφείλονται σε λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που λαμβάνουν αδαλιμουμάμπη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (14,3% και 8,3%, αντίστοιχα).<sup>9</sup> Η συχνότητα, εξ άλλου, εμφάνισης έρπητα είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που λαμβάνουν αδαλιμουμάμπη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (8,6%) σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν μόνο μεθοτρεξάτη (0%).<sup>9</sup>

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης 8 κλινικών δοκιμών, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων στους ασθενείς που λαμβάνουν αδαλιμουμάμπη σε σχέση με εκείνους που δεν λαμβάνουν την εν λόγω φαρμακευτική ουσία είναι 2,22 (95% ΔΕ: 0,83–5,99), ενώ ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης κακοηθειών είναι 0,55 (95% ΔΕ: 0,14–2,11), χωρίς να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές σχέσεις.<sup>1</sup>

### 4. ΑΔΑΛΙΜΟΥΜΑΜΠΗ ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

Δεν έχει βρεθεί στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με αδαλιμουμάμπη και εκείνων που λαμβάνουν placebo (2,3% και 0%, αντίστοιχα).<sup>11,28</sup> Επί πλέον, η συχνότητα εμφάνισης διαφόρων μορφών κακοήθειας είναι παρόμοια στις δύο ομάδες παρακολούθησης (0,9%).<sup>11</sup>

### 5. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΟΒΑΡΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Σε ανασκόπηση που περιλάμβανε κλινικές δοκιμές μέχρι και το 2007, βρέθηκε ότι η επίπτωση-πυκνότητα σοβαρών λοιμώξεων είναι 4,65 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωπο-έτη.<sup>29</sup> Η επίπτωση-πυκνότητα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τα έτη 2002, 2004, 2005 και 2006 σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν αδαλιμουμάμπη ήταν παρόμοια με την επίπτωση-πυκνότητα το 2007. Πιο συγκεκριμένα, για τις σοβαρές λοιμώξεις η επίπτωση-πυκνότητα ήταν 4,6–5,1 έναντι 4,7 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωπο-έτη, για τη φυματίωση ήταν 0,22–0,28 έναντι 0,29 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωπο-έτη και για το λέμφωμα ήταν 0,10–0,21 έναντι 0,29 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωπο-έτη. Επί πλέον, η επίπτωση-πυκνότητα σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα διάρκειας <3 ετών ήταν 2,76 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωπο-έτη, ενώ σε ασθενείς με εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν 4,91. Ο προτυποποιημένος λόγος επιπτώσεων-πυκνοτήτων για τις κακοήθειες, εκτός του λεμφώματος και του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, ήταν 0,83 (95% ΔΕ: 0,72–0,96), για το λέμφωμα ήταν 2,98 (95% ΔΕ: 1,89–4,47), για τον μη μελανοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος ήταν 1,24 (95% ΔΕ: 1,01–1,51) και για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα ήταν 1,97 (95% ΔΕ: 1,34–2,80). Η επίπτωση-πυκνότητα του λεμφώματος ήταν 0,09 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωπο-έτη στους ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ στους ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο ήταν 0,12. Η επίπτωση-πυκνότητα κακοηθειών, εκτός από το λέμφωμα και τον μη μελανοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος, στους



ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι παρόμοια με αυτή στον γενικό πληθυσμό.

Επί πλέον, σε μια μετα-ανάλυση κλινικών δοκιμών έως τον Νοέμβριο του 2010 συγκρίθηκε η συχνότητα εμφάνισης κακοθειών σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν αδαλιμουμάμπη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>15</sup> Η επίπτωση-πυκνότητα των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 4,6 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωπο-έτη, με τις συχνότερες λοιμώξεις να αφορούν στην πνευμονία (επίπτωση-πυκνότητα=0,7 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωπο-έτη) και τη βακτηριακή λοίμωξη του δέρματος (επίπτωση-πυκνότητα=0,3 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωπο-έτη). Η επίπτωση-πυκνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν σταθερή με την πάροδο του χρόνου. Επί πλέον, η επίπτωση-πυκνότητα φυματίωσης ήταν 0,29 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωπο-έτη. Ο προτυποποιημένος λόγος επιπτώσεων-πυκνοτήτων για τις κακοθειες, εκτός από το λέμφωμα και τον μη μελανοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος, ήταν 0,93 (95% ΔΕ: 0,82–1,06), για το μελάνωμα ήταν 1,5 (95% ΔΕ: 0,84–2,47), για το λέμφωμα ήταν 2,74 (95% ΔΕ: 1,83–3,93) και για τον μη μελανοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος ήταν 1,39 (95% ΔΕ: 1,19–1,60). Επί πλέον, η παρατεταμένη λήψη αδαλιμουμάμπης δεν αυξάνει την επίπτωση-πυκνότητα εμφάνισης κακοθειών.

## 7. ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΑΛΙΜΟΥΜΑΜΠΗΣ

Μετα-ανάλυση περιλάμβανε κλινικές δοκιμές μέχρι το 2005, με ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία με κάποιο τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο και οι οποίοι είχαν μέτρια έως και σοβαρή μορφή ρευματοειδούς αρθρίτιδας.<sup>14</sup> Η επίπτωση-πυκνότητα των σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που έλαβαν αδαλιμουμάμπη σε κλινικές δοκιμές μέχρι το 2002 ήταν 4,9 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωπο-έτη, ενώ έως το 2005 ήταν 5,1 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωπο-έτη. Προκύπτει δηλαδή ότι η επίπτωση-πυκνότητα παραμένει σταθερή με την πάροδο του χρόνου. Η επίπτωση-πυκνότητα της φυματίωσης μειώθηκε από 1,3 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωπο-έτη σε 0,33 στην Ευρώπη και σε 0,08 στη Β. Αμερική από τη στιγμή που οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ελέγχονταν για φυματίωση πριν από τη συμμετοχή τους σε κλινική δοκιμή. Η επίπτωση-πυκνότητα παρέμεινε σταθερή και ίση με 0,27 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωπο-έτη το 2002 και το 2005. Ο προτυποποιημένος λόγος επιπτώσεων-πυκνοτήτων για το λέμφωμα ήταν 3,19 (95% ΔΕ: 1,78–5,26) σε ασθενείς που έλαβαν αδαλιμουμάμπη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και ήταν παρόμοιος με τον λόγο επιπτώσεων-πυκνοτήτων που βρέθηκε σε διάφορες μελέτες στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι δεν έλαβαν αδαλιμουμάμπη.<sup>30–32</sup>

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αδαλιμουμάμπη αποτελεί έναν νεότερο βιολογικό παράγοντα και είναι το πρώτο ανθρωπινό μονοκλωνικό αντίσωμα που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι κυριότερες σοβαρές λοιμώξεις που σχετίζονται με τη λήψη αδαλιμουμάμπης αφορούν στο ανώτερο αναπνευστικό και η επίπτωσή τους είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς που λαμβάνουν αδαλιμουμάμπη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Επί πλέον, η λήψη της αδαλιμουμάμπης δεν αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου, εκτός από το λέμφωμα και κάποιες μορφές καρκίνου του δέρματος, όπως το μελάνωμα και ο μη μελανοκυτταρικός καρκίνος του δέρματος.

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, πριν ακόμη από την έκθεσή τους σε βιολογικούς παράγοντες, είναι σχεδόν διπλάσια σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>13,17,33–35</sup> Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν συνήθως πιο ευάλωτο ανοσοποιητικό σύστημα εξ αιτίας της φύσης της νόσου και άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως η λήψη ανοσοκατασταλτικών παραγόντων και κορτικοστεροειδών, η ηλικία, το φύλο, η σοβαρότητα της νόσου, οι χρόνιες ασθένειες, το κάπνισμα και διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες.<sup>9,13,14,17,36,37</sup> Επί πλέον, η θεραπεία με τη χρήση των αντι-παραγόντων νέκρωσης των όγκων, στους οποίους ανήκει και η αδαλιμουμάμπη, καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων.<sup>38,39</sup> Οι ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα εμφανίζουν λιγότερο συχνά σοβαρές λοιμώξεις από τους ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο, γεγονός που ενδεχομένως να σημαίνει ότι η έγκαιρη έναρξη της θεραπευτικής αγωγής μπορεί να προφυλάσσει από τις σοβαρές λοιμώξεις.<sup>29</sup>

Επίσης, οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης φυματίωσης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>36,37,40</sup> Η θεραπεία που βασίζεται σε αντι-παράγοντες νέκρωσης των όγκων, στους οποίους ανήκει και η αδαλιμουμάμπη, ενδεχομένως να σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της φυματίωσης. Στα πρώτα χρόνια θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες η συχνότητα εμφάνισης της φυματίωσης ήταν αυξημένη, ενώ με την πάροδο του χρόνου παρατηρήθηκε μείωση. Η εν λόγω μείωση μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς που συμμετείχαν στις πρώτες κλινικές δοκιμές δεν ελέγχονταν για φυματίωση πριν από την ένταξή τους στη μελέτη, ενώ στις μετέπειτα κλινικές δοκιμές διενεργείτο έλεγχος για φυματίωση στους ασθενείς που θα αποτελούσαν τον μελετώμενο πληθυσμό, έτσι ώστε να ληφθούν τα αναγκαία μέτρα για τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης φυματίωσης σε άτομα υψηλού κινδύνου.<sup>3</sup>

Η χρόνια φλεγμονή, την οποία έχουν οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, συμβάλλει στην εμφάνιση διαφόρων μορφών καρκίνου,<sup>41</sup> ενώ η χρόνια φλεγμονώδης δράση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση λεμφώματος.<sup>42,43</sup> Η συχνότητα εμφάνισης διαφόρων κακοηθειών, εκτός από το λέμφωμα, το μελάνωμα και τον μη μελανοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι παρόμοια με την αντίστοιχη στον γενικό πληθυσμό.<sup>34</sup> Η συχνότητα εμφάνισης λεμφώματος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 2–3 φορές υψηλότερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό,<sup>29,30,44–46</sup> ενώ και η συχνότητα εμφάνισης μελανώματος και μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος είναι αυξημένη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>47,48</sup> Επί πλέον, η συχνότητα εμφάνισης λεμφώματος σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου.<sup>32,42,49,50</sup> Επομένως, η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λεμφώματος που παρατηρήθηκε στις μελέτες δεν οφείλεται αποκλειστικά και μόνο στη χρήση της αδαλιμουμάμπης, καθώς η πιθανότητα εμφάνισης λεμφώματος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι αυξημένη λόγω της φύσης και της σοβαρότητας της νόσου και ανεξάρτητα από τη θεραπεία που ακολουθούν.<sup>19,42,49,51</sup>

Η επίπτωση-πυκνότητα των σοβαρών λοιμώξεων, του μελανώματος και του μη δερματικού καρκίνου εξαρτάται από τη δόση που λαμβάνουν οι ασθενείς, ενώ η επίπτωση-πυκνότητα των υπόλοιπων κακοηθειών δεν επηρεάζεται.<sup>41,52,53</sup>

Θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη και το γεγονός ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα άρχισαν να λαμβάνουν αδαλιμουμάμπη μετά από

χρόνια θεραπείας με άλλα φάρμακα, καθώς η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες είναι σχετικά πρόσφατη. Εάν η θεραπεία με άλλα φάρμακα δεν ήταν επαρκής, τότε, λογικά, η ασθένεια θα βρισκόταν σε πιο προχωρημένο στάδιο όταν οι ασθενείς άρχισαν να λαμβάνουν αδαλιμουμάμπη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν αδαλιμουμάμπη αμέσως μετά την εμφάνιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Επομένως, θα πρέπει να συνεκτιμηθεί ο χρόνος έκθεσης των ασθενών σε άλλα φάρμακα εκτός της αδαλιμουμάμπης, καθώς και η σοβαρότητα της νόσου, για την εκτίμηση της επίπτωσης-πυκνότητας των σοβαρών λοιμώξεων και των κακοηθειών. Η λήψη της αδαλιμουμάμπης γίνεται συχνά από ασθενείς των οποίων η σοβαρότητα της νόσου είναι μεγάλη και επομένως θα πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω μελέτες για να εξακριβωθεί εάν η σοβαρότητα της νόσου ή η λήψη της αδαλιμουμάμπης ευθύνεται για την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων και διαφόρων τύπων καρκίνου, όπως το λέμφωμα.

Η χρήση της αδαλιμουμάμπης από ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα επιδρά σημαντικά στην ανάκτηση της φυσικής τους κατάστασης και συμβάλλει με τον τρόπο αυτόν στη βελτίωση της καθημερινότητάς τους, ακόμη και σε ασθενείς όπου η νόσος βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο και απέτυχαν προηγούμενες θεραπείες.<sup>11</sup> Επομένως, πριν από την έναρξη της θεραπείας με αδαλιμουμάμπη πρέπει να συνηγορηθούν όλοι οι παράγοντες κινδύνου για τους ασθενείς, όπως η αυξημένη ηλικία και ο αυξημένος κίνδυνος που ενδεχομένως έχει ένας ασθενής για να προσβληθεί από σοβαρή λοίμωξη ή κακοήθεια, έτσι ώστε να ληφθούν τα αναγκαία μέτρα για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ή ορισμένων ειδών καρκίνου.<sup>24</sup>

## ABSTRACT

### Serious infections and malignancies following the administration of adalimumab (Humira) to patients with rheumatoid arthritis

D. FRAGKOU, P. GALANIS

Center for Health Services Management and Evaluation, Department of Nursing,  
National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine* 2017, 34(2):165–172

Adalimumab is a biological agent, and specifically it is a fully human anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) monoclonal antibody, which is the first to be used in the treatment of rheumatoid arthritis. This review evaluates the frequency of serious infections and malignancies in patients with rheumatoid arthritis after the use of adalimumab. Reports were reviewed of adalimumab administered as monotherapy or in combination with disease-modifying antirheumatic drugs, in comparison to the use of disease-modifying antirheumatic drugs as monotherapy or to placebo treatment. Literature review was made on the PubMed, using the key-words: "Rheumatoid arthritis", "adalimumab", "serious infection(s)", "malignancy(ies)", "Humira", "adult(s)", including clinical trials in English, up until 2015. The use of adalimumab does not appear to increase the frequency of serious infections and malignancies, apart from lympho-

ma and some forms of skin cancer, such as melanoma and non-melanoma skin cancer. The frequency of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis is 2–3 times higher than that in the general population. Serious infections associated with the use of adalimumab are those of the upper respiratory system and their incidence is higher in patients who received adalimumab in combination with methotrexate.

**Key words:** Adalimumab, Adult, Humira, Malignancy, Rheumatoid arthritis, Serious infection

## Βιβλιογραφία

- WIENS A, CORRER CJ, VENSON R, OTUKI MF, PONTAROLO R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010, 30:1063–1070
- AALTONEN KJ, VIRKKI LM, MALMIVAARA A, KONTTINEN YT, NORDSTRÖM DC, BLOM M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *Plos One* 2012, 7:e30275
- MACHADO MA, MACIEL AA, LEMOS LL, COSTA JO, KAKEHASI AM, ANDRADE EI ET AL. Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Bras Reumatol* 2013, 53:419–430
- ANDRIANAKOS A, TRONTZAS P, CHRISTOYANNIS F, KASKANI E, NIKOLIA Z, TAVANIOTOU E ET AL. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece – the ESORDIG study. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45:1549–1554
- BREEDVELD FC, WEISMAN MH, KAVANAUGH AF, COHEN SB, PAVELKA K, VAN VOLLHOFEN R ET AL. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006, 54:26–37
- JAMAL S, PATRA K, KEYSTONE EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol* 2009, 28:413–419
- KIM HY, LEE SK, SONG YW, YOO DH, KOH EM, YOO B ET AL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Int J Rheumatol* 2007, 10:9–16
- KEYSTONE EC, KAVANAUGH AF, SHARP JT, TANNENBAUM H, HUA Y, TEOH LS ET AL. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004, 50:1400–1411
- CHEN DY, CHOU SJ, HSIEH TY, CHEN YH, CHEN HH, HSIEH CW ET AL. Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. *J Formos Med Assoc* 2009, 108:310–319
- FURST DE, SCHIFF MH, FLEISCHMANN RM, STRAND V, BIRBARA CA, COMPAGNONE D ET AL. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003, 30:2563–2571
- VAN DE PUTTE LB, ATKINS C, MALAISE M, SANY J, RUSSELL AS, VAN RIEL PL ET AL. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004, 63:508–516
- BURMESTER GR, MATUCCI-CERINIC M, MARIETTE X, NAVARRO-BLASCO F, KARY S, UNNEBRINK K ET AL. Safety and effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis over 5 years of therapy in a phase 3b and subsequent postmarketing observational study. *Arthritis Res Ther* 2014, 16:R24
- DOWNEY C. Serious infection during etanercept, infliximab and adalimumab therapy for rheumatoid arthritis: A literature review. *Int J Rheum Dis* 2016, 19:536–550
- SCHIFF MH, BURMESTER GR, KENT JD, PANGAN AL, KUPPER H, FITZPATRICK SB ET AL. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006, 65:889–894
- BURMESTER GR, PANACCIONE R, GORDON KB, McLLRAITH MJ, LACERDA AP. Adalimumab: Long-term safety in 23,458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013, 72:517–524
- SINGH G, RAMEY DR, RAUSCH PL, SCHEITTLER JD. Serious infections in rheumatoid arthritis: Relationship to immunosuppressive use [abstract]. *Arthritis Rheum* 1999, 42(Suppl 9):S242
- DORAN MF, CROWSON CS, POND GR, O'FALLON WM, GABRIEL SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum* 2002, 46:2287–2293
- BURMESTER GR, MARIETTE X, MONTECUCCO C, MONTEAGUDO-SÁEZ I, MALAISE M, TZIOUFAS AG ET AL. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: The Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007, 66:732–739
- ASKLING J, FORED CM, BAEKLUND E, BRANDT L, BACKLIN C, EKDOM A ET AL. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: Lymphoma risk and characteristics after exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:1414–1420
- ASKLING J, FORED CM, BRANDT L, BAEKLUND E, BERTILSSON L, FELTE-

- LIUS N ET AL. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:1421–1426
21. GEBOREK P, BLADSTRÖM A, TURESSON C, GULFE A, PETERSSON IF, SAXNET ET AL. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:699–703
  22. WEINBLATT ME, KEYSTONE EC, FURST DE, MORELAND LW, WEISMAN MH, BIRBARA CA ET AL. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003, 48:35–45
  23. KIMEL M, CIFALDI M, CHEN N, REVICKI D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *J Rheumatol* 2008, 35:206–215
  24. KAVANAUGH A, FLEISCHMANN RM, EMERY P, KUPPER H, REDDEN L, GUERETTE B ET AL. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2013, 72:64–71
  25. KEYSTONE EC, BREEDVELD FC, VAN DER HEIJDE D, LANDEWÉ R, FLORENTINUS S, ARULMANI U ET AL. Long-term effect of delaying combination therapy with tumor necrosis factor inhibitor in patients with aggressive early rheumatoid arthritis: 10-year efficacy and safety of adalimumab from the randomized controlled PREMIER trial with open-label extension. *J Rheumatol* 2014, 41:5–14
  26. TAKEUCHI T, YAMANAKA H, ISHIGURO N, MIYASAKA N, MUKAI M, MATSUBARA T ET AL. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: The HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis* 2014, 73:536–543
  27. PARKER SL, TONG T, BOLDEN S, WINGO PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997, 47:5–27
  28. MIYASAKA N; CHANGE STUDY INVESTIGATORS. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: The CHANGE study. *Mod Rheumatol* 2008, 18:252–262
  29. BURMESTER GR, MEASE P, DIJKMANS BA, GORDON K, LOVELL D, PANACCIONE R ET AL. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:1863–1869
  30. GRIDLEY G, McLAUGHLIN JK, EKDOM A, KLARESKOG L, ADAMI HO, HACKER DG ET AL. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85:307–311
  31. MELLEMKJAER L, LINET MS, GRIDLEY G, FRISCH M, MØLLER H, OLSEN JH. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 1996, 32A:1753–1757
  32. BAECKLUND E, EKBOM A, SPARÉN P, FELTELIUS N, KLARESKOG L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: Nested case-control study. *Br Med J* 1998, 17:180–181
  33. FRANKLIN J, LUNT M, BUNN D, SYMMONS D, SILMAN A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007, 66:308–312
  34. SMITTEN AL, CHOI HK, HOCHBERG MC, SUISSA S, SIMON TA, TESTA MA ET AL. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008, 35:387–393
  35. LISTING J, GERHOLD K, ZINK A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2013, 52:53–61
  36. CARMONA L, HERNÁNDEZ-GARCÍA C, VADILLO C, PATO C, BALSÀ A, GONZÁLEZ-ALVARO I ET AL. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003, 30:1436–1439
  37. YAMADA T, NAKAJIMA A, INOUE E, TANAKA E, HARA M, TOMATSU T ET AL. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis* 2006, 65:1661–1663
  38. HOCHBERG MC, LEBWOHL MG, PLEVY SE, HOBBS KF, YOCUM DE. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: Findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005, 34:819–836
  39. TRACEY D, KLARESKOG L, SASSO EH, SALFELD JG, TAK PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008, 117:244–279
  40. ASKLING J, FORED M, BRANDT L, BAECKLUND E, BERTILSSON L, CÖSTER L ET AL. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005, 52:1986–1992
  41. KEYSTONE EC. Does anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy affect risk of serious infection and cancer in patients with rheumatoid arthritis?: A review of longterm data. *J Rheumatol* 2011, 38:1552–1562
  42. BAECKLUND E, ILIADOU A, ASKLING J, EKBOM A, BACKLIN C, GRANATH F ET AL. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006, 54:692–701
  43. MELLEMKJAER L, PFEIFFER RM, ENGELS EA, GRIDLEY G, WHEELER W, HEMMINKI K ET AL. Autoimmune disease in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum* 2008, 58:657–666
  44. ZINTZARAS E, VOULGARELIS M, MOUTSOPOULOS HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005, 165:2337–2344
  45. FRANKLIN J, LUNT M, BUNN D, SYMMONS D, SILMAN A. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006, 65:617–622
  46. KAISER R. Incidence of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008, 8:87–93
  47. CHAKRAVARTY EF, MICHAUD K, WOLFE F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005, 32:2130–2135
  48. WOLFE F, MICHAUD K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007, 56:2886–2895
  49. HELLGREN K, SMEDBY KE, FELTELIUS N, BAECKLUND E, ASKLING J. Do rheumatoid arthritis and lymphoma share risk factors?: A comparison of lymphoma and cancer risks before and af-



- ter diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010, 62:1252–1258
50. ROSENBLUM H, AMITAL H. Anti-TNF therapy: Safety aspects of taking the risk. *Autoimmun Rev* 2011, 10:563–568
51. WOLFF, MICHAUD K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007, 56:1433–1439
52. BONGARTZ T, SUTTON AJ, SWEETING MJ, BUCHAN I, MATTESON EL, MONTORI V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006, 295:2275–2285
53. LEOMBRUNO JP, EINARSON TR, KEYSTONE EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: Meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:1136–1145

*Corresponding author:*

P. Galanis, 67 Mikras Asias street, GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: pegalan@nurs.uoa.gr

.....