

En registeranalys (ROB-FIN) av biverkningar för biologiska läkemedel vid reumatiska sjukdomar.

Sofia Eriksson

Medicine kandidat

Helsingfors 12.06.2016

Avhandling

sofia.eriksson@helsinki.fi

Handledare: docent Dan Nordström

HELSINGFORS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Medicinska fakulteten		Laitos – Institution – Department Kliniska avdelningarna, invärtes medicin	
Tekijä – Författare – Author Sofia Eriksson			
Työn nimi – Arbetets titel – Title En registeranalys (ROB-FIN) av biverkningar för biologiska läkemedel vid reumatiska sjukdomar.			
Oppiaine – Läroämne – Subject Reumatologi			
Työn laji – Arbetets art – Level Fördjupade studier	Aika – Datum – Month and year 12.06.2016	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 20	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Biologiska läkemedel började användas inom vården av reumatiska sjukdomar för ca 15 år sedan. De relativt nya medicinerna har sedan dess följts upp med nationella register i flera länder för att bedöma deras effekt samt för att utvärdera omfattningen av biverkningarna inklusive eventuella oväntade biverkningar.</p> <p>I denna studie undersöktes biverkningar av biologiska läkemedel vid vård av reumatiska sjukdomar med hjälp av uppgifter från det finländska registret för biologiska läkemedel inom reumavården, ROB-FIN. Även uppgifter om biverkningar som Fimea (Finnish Medicines Agency) har samlat in för läkemedlen i fråga användes för att jämföra de båda registrens kongruens.</p> <p>Alla rapporterade fall (n=888) från registrets start till 31.12.2012 användes i analysen, bortsett från de som inte uppfyllde inkluderingskriterierna. De vanligaste biverkningarna var infektioner, hudproblem och allmänna symptom, vilket stämmer överens med resultat från tidigare studier. Inget i studien tyder heller på en ökad helhetsrisk för maligniteter.</p> <p>(143 ord)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Arthritis, Rheumatoid; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Registries; Antirheumatic Agents			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Innehåll

1 Inledning.....	1
2 Material.....	3
2.1 Registret ROB-FIN.....	3
2.2 ROB-FIN:s biverkningsregister.....	4
2.3 Finnish Medicines Agency (Fimea) registret	5
3 Metoder.....	6
3.1 Definitioner av termer	6
3.2 Incidensrater	7
3.3 Allvarliga biverkningsfall (SAE)	7
3.4 Användningen av Fimea:s register	8
3.5 Användning av Finlands Cancerregister.....	8
4 Resultat	9
4.1 Bakgrundsfakta och allmänt om biverkningar för biologiska läkemedel.....	9
4.2 Skillnader i biverkningsprofilen mellan läkemedel.....	11
4.3 Allvarliga biverkningar	13
4.4 Fimea:s biverkningsregister.....	15
4.5 Jämförelse av rapportering till de olika registren	15
5 Diskussion	16
5.1 Styrkor	18
5.2 Felkällor.....	19
5.3 Slutsatser.....	20
Källor	21

1 Inledning

Reumatiska sjukdomar är officiellt ett samlingsnamn för sjukdomar i stöd- och rörelseorganen. Ofta används dock benämningen vid hänvisning till endast den ena undergruppen, inflammatoriska ledsjukdomar, vilket är fallet även i denna avhandling. Gruppen omfattar sjukdomar som reumatoid artrit (ledgångsreumatism), ankyloserande spondylit, psoriasisartrit och juvenil idiopatisk artrit (barnreumatism) (1). Sjukdomarnas etiologi är fortfarande okänd, men det rör sig troligen om ett samspel mellan genetiska faktorer och miljön. Inflammatoriska ledsjukdomar är autoimmuna sjukdomar, vilket innebär att B- och T-celler, makrofager samt andra inflammationsceller aktiveras, och att utsöndringen av cytokiner som interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumörnekrosfaktor alfa (TNF- α) och interleukin-17 (IL-17) ökar både i blodet och i lederna. Hos vissa patienter påträffas även speciella antikroppar (t.ex. reumafaktor RF samt citrullinpeptid-antikroppen CCP) (2). Celler som synoviala fibroblaster och osteoklaster samt proteiner som matrixmetalloproteinaser aktiveras i lederna till följd av inflammationsprocessen och det i sin tur leder till en ökad nedbrytning av brosk och ben i leden. Till en början innebär det att leden är svullen och öm och senare, om sjukdomen inte vårdas tillräckligt aggressivt, kan inflammationskaskaden resultera i leddestruktion och bestående funktionsnedsättning för patienten (3).

I första hand vårdas reumatiska sjukdomar med anti-inflammatoriska och sjukdomsmodifierande läkemedel (synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, sDMARD). Om sjukdomen fortfarande uppvisar aktivitet trots bruk av maximala doser traditionella läkemedel finns det, sedan år 1999, biologiska läkemedel att ta i användning (biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, bDMARD). För att inleda användningen av biologiska preparat krävs enligt God medicinsk praxis (Käypä hoito, nivelreuma) (4) att sjukdomen uppvisar oacceptabel sjukdomsaktivitet trots användning av kombinationer av DMARD, medräknat metotrexat.

De biologiska läkemedel som används inom vård av reumatiska sjukdomar är relativt nya; de första i gruppen kom ut på marknaden år 1999-2003 (infiximab, etanercept) och de senaste godkändes år 2009-2010 (tocilizumab, golimumab, certolizumabpegol) (5). För tillfället används sammanlagt nio olika biologiska läkemedel för vård av reumatiska sjukdomar. De biologiska läkemedlen är proteiner framtagna på konstgjord väg, som

fungerar som antikroppar mot receptorer och signalmolekyler eller som lösliga receptorer för cytokiner. Resultatet är att cytokinproduktionen dämpas och att aktiveringen av celler inom immunförsvaret hämmas. Målen för de olika läkemedlen är cytokinerna TNF- α , IL-6 och IL-1 samt immunförsvarets B- och T-celler. De biologiska läkemedlens terapeutiska verkan kommer av att de hindrar kroppens immunförsvår från att fungera okontrollerat och därav lindras inflammationsprocessen. Infliximab, adalimumab, certolizumabpegol och golimumab är antikroppar mot cytokinen TNF- α (6-9), medan etanercept är en löslig TNF- α -receptor som binder TNF- α och hindrar på så sätt dess verkan (10). Tocilizumab är en antikropp mot IL-6 receptorn (11) och anakinra är en IL-1 receptor antagonist (12). Rituximab binder till molekylen CD20 på B-cellen och aktiverar således dess apoptos (13). Abatacept binder via sin CTLA-4 del till antigen-presenterande celler och hindrar dem från att förmedla en andra aktiverings signal, som krävs för fullständig T-cell aktivering (14). Då man börjar använda biologiska läkemedel är det i första hand TNF- α antagonister som används. Detta sker närmast pga. att dessa preparat använts längst och erfarenheten av dem är därmed mera fullständig. Om det inte fungerar eller effekten avtar med tiden (exempelvis pga. anti-drug antibodies mot läkemedlet i fråga) (15), brukar man övergå till ett annat läkemedel inom samma grupp, och först efter det byta till ett biologiskt läkemedel med annan verkningsmekanism (4,16, 17).

Eftersom de biologiska läkemedlen kraftigt påverkar immunförsvaret var man till en början orolig för att oväntade och allvarliga biverkningar kunde uppstå vid användningen av dem. För att övervaka och identifiera dessa uppmanades länder i Europa och runt om i världen, i enlighet med god medicinsk praxis, att starta register för att följa upp läkemedlens effekt och säkerhet med tanke på långtidsuppföljning (18). Detta är befogat i och med att kliniska studier ofta är kortvariga och normalt räcker bara från 6 månader till ett år (7-9, 13, 14). I Finland grundades ROB-FIN registret (Register on Biologic Treatment of Rheumatic Diseases in Finland) år 1999. Till registret samlas det in så väl information om vårduppföljning (effekten) som om eventuella biverkningar. I tidigare studier, såväl kliniska som registerstudier, har det konstaterats att de biologiska läkemedlen är relativt säkra, både i jämförelse med placebo och speciellt om man jämför med andra sjukdomsmodifierande läkemedel (sDMARD) (19, 20, 21). De mest allmänt förekommande biverkningarna är en ökad infektionsrisk (speciellt svåra infektioner), läkemedelsreaktioner samt hudproblem (22-25).

Målet för denna prospektiva registerstudie är att undersöka biverkningsprofilerna för de olika biologiska läkemedlen som används inom reumatikervården i Finland, på basis av insända rapporter till ROB-FIN registret, samt att undersöka validiteten hos registret genom jämförelser med andra studier och Fimea:s biverkningsregister. Avsikten är att jämföra resultaten för olika läkemedel och att granska eventuella skillnader mellan dem, samt att närmare undersöka de biverkningsrapporter som klassificerats som allvarliga biverkningsfall (serious adverse events, SAE).

2 Material

2.1 Registret ROB-FIN

Reumatologiska föreningen i Finland tog år 1999 initiativet till grundandet av ett register (Register on Biologic Treatment of Rheumatic Diseases in Finland, ROB-FIN) över användningen av biologiska läkemedel i Finland i vård av reumatiska sjukdomar. Det nationella registret startades för att kunna följa upp effekten av och säkerheten vid biologiska läkemedel. Vårdande specialistläkare skickar in information om patienten, vårdresultaten samt eventuella biverkningar till registret, antingen i form av pappersblanketter eller via det elektroniska uppföljningsprogrammet GoTreatIT (GTI) samt på HUCS (Helsingfors universitetscentralsjukhus) via BCB Laaturekisteri. Patientens skriftliga samtycke krävs för insamlandet av uppgifter till registret. Pappersblanketterna hittas på Finlands Reumatologiska förenings hemsida, <http://www.reumatologinenyhdistys.fi>. Såväl patienten som läkaren fyller i allmänt godkända och validerade blanketter (se nedan för närmare information om dem). Diagnos-specifika blanketter används för uppföljning av ledgångsreumatism, ankyloserande spondylit och psoriasisartrit. Även barnpatienter har egna för ändamålet validerade blanketter.

Vid uppföljning av vården utvärderar läkaren svullna (Swollen Joint Count, SJC, 0-54 st) och ömma (Tender Joint Count, TJC, 0-53 st) leder, uppskattar sjukdomsaktiviteten på en skala av 0-100 mm (Visual Analog Scale, VAS) samt kontrollerar

laboratorievärden som C-reaktivt protein (CRP) och sänkan (SR). Även patienten uppger sjukdomsaktiviteten med VAS (0-100 mm) och utöver det VAS för smärta (skala 0-100 mm), och HAQ (Health Assessment Questionnaire).

Genom att kombinera undersökningsresultaten kan man få fram olika sorters mått på sjukdomsaktiviteten, som t.ex. DAS28 samt ACR20, ACR50 och ACR70. DSA28 står för Disease Activity Score och är en formel baserat på antalet ömma och svullna leder (av 28 stycken sjukdomstypiska leder), sänkan eller CRP samt patientens ifyllda VAS för sjukdomsaktiviteten. ACR20 (American Collage of Rheumatology 20 %) anger en 20 % förbättring av antalet ömma och svullna leder, samt ett 20 % förbättrat värde för tre av de fem följande parametrarna: sänkan eller CRP, läkarens utvärdering av sjukdomsaktiviteten (mätt med VAS) och patientens bedömning av smärta, fysisk prestationsförmåga samt sjukdomsaktivitet (mätt med VAS). ACR50 och ACR70 anger en 50 % respektive 70 % förbättring från startläget. (26) Vid diagnostisering kontrolleras även bl.a. förekomsten av specifika markörer som antikroppar mot citrullinerad peptid (ACPA, CCP-ab) och reumatoid faktor (RF). HLA-B27 vävnadstypen dokumenteras även.

2.2 ROB-FIN:s biverkningsregister

Om det i samband med användningen av biologiska läkemedel uppkommer symptom som läkaren misstänker vara biverkningar av medicinen, ska en skild strukturerad blankett fyllas i och skickas till registret. Läkemedelsbiverkningar definieras allmänt som en skada som misstänks ha uppkommit pga. medicinering, då läkemedlet använts i vårdsyfte (27). Man kan skilja åt lindriga biverkningar (adverse event, AE) från allvarliga (serious adverse events, SAE), och vanligtvis är det endast allvarliga biverkningar som kräver rapportering till olika uppföljningsregister; i Finland är det Fimea (Finnish Medicines Agency) som ansvarar för ett nationellt biverkningsregister. Till allvarliga biverkningar räknas händelser som orsakat livsfara, invaliditet, missbildning eller död, eller som krävt sjukhusvård eller förlängd sjukhusvistelse/hospitalisering (28).

ROB-FIN innefattar således förutom grundregistret även ett biverkningsregister, som består av rapporter om biverkningsfall hos de patienter som finns i grundregistret. Även enstaka rapporter om patienter som inte finns med i det vanliga registret (trots att de använt biologiska läkemedel) förekommer. Vid rapporteringen är av intresse hur allvarlig biverkningen varit, eventuella åtgärder, utvecklingen av händelsen samt beskrivning av symptomen. I registret finns symptomen indelade enligt organ eller sjukdomsklass (ICD-10), noggrannare beskrivning av indelningen finns att se i tabell 1. Biverkningarna kategoriseras på följande sätt i registret: mild, måttlig, allvarlig, livsfarlig, dödlig samt annan (inkluderar cancer, invaliditet, förlängd vårdperiod och missbildning). Allvarliga biverkningar (SAE), dvs. alla händelser med undantag av de som klassificeras som milda eller måttliga, ska även rapporteras till Fimea:s eget register om läkemedelsbiverkningar.

Symptomens indelning
Allmänna symptom
Cancer
Infektion
Hudproblem
Labavvikelser
Inflammation
Lungor och respiratoriskt
Hjärnan och neurologiskt
Psykiska störningar
Komplikationer vid läkemedelsadministreringen
Problem i stöd- och rörelseorganen
Gastroenterologiska avvikelser
Kardiovaskulära avvikelser
Oftalmologiska avvikelser
Oklassificerbart
Metabolisk förändring

Tabell 1. Lista över indelningen av biverkningssymptom

2.3 Finnish Medicines Agency (Fimea) registret

Fimea har på sin hemsida information om när, hur och vart biverkningar ska rapporteras. Som tidigare nämnts behöver endast allvarliga biverkningar rapporteras, men biverkningar ska även rapporteras t.ex. om läkemedlet är nytt på marknaden eller

biverkningen är oväntad. Rapporteringsblanketten kan skrivas ut och fyllas i för hand, eller fyllas i direkt i elektroniskt format. I rapporten ska biverkningssymptomen beskrivas och tidpunkten för händelsen samt utvecklingen av fallet ska anges. Det frågas även om grundinformation om patienten samt medicineringen. Blanketten liknar därmed ROB-FIN:s blankett för biverkningsrapportering med undantag av enstaka skillnader (t.ex. har ROB-FIN även information om eventuella åtgärder i samband med biverkningsfallet, vilket Fimea saknar).

3 Metoder

Materialet bearbetades med statistikprogrammet SPSS (version 20) och Microsoft Excel 2010. För att göra allmänna analyser om biverkningarna användes hela biverkningsregistret och alla fall som hade den nödvändiga informationen för en viss analys inkluderades. De uppgifter som användes i studien var inskrivna i registret från starten år 1999 fram till 31.12.2012. För uträknandet av incidensraten användes striktare kriterier, vilka beskrivs nedan. Frekvenser räknades ut med hjälp av SPSS, och Excel användes vid uträkningar av t.ex. incidenser och konfidensintervall.

3.1 Definitioner av termer

Biverkning (adverse drug reaction) som term är svår att använda i analyser som sådan, då den definieras som en skadlig reaktion till följd av användandet av en medicin. Eftersom en patient som fått biverkningar av en medicin kan uppvisa flera symptom används två begrepp för att beskriva situationen. Biverkningssymptom är de enskilda symptom som patienten fått till följd av medicineringen (t.ex. huvudvärk, eksem, svindel) och kan vara flera till antalet. Biverkningsfall (adverse event, AE) eller biverkningshändelse avser däremot, som namnet antyder, själva situationen som uppkommit under medicineringen och kan omfatta flera biverkningssymptom.

En vårdperiod definierades som den period en patient hade använt ett visst läkemedel. Om en och samma patient använde olika läkemedel efter varandra, betraktades det som olika vårdperioder.

3.2 Incidensrater

För att räkna ut incidenser användes strikta inklusionskriterier. För att kunna analysera läkemedlen skilt för sig användes vårdperioder som grund. För att vårdperiodsvariabeln skulle anses fullständig krävdes det att patienten hade ett patientnummer och information om vilket läkemedel som varit i bruk vid tidpunkten för biverkningen. Om någontida informationen saknades uteslöts fallet. Ett annat kriterium var att vårdperioden hade ett fullständigt start- och avslutningsdatum för medicineringen av ifrågavarande läkemedel, så att uppföljningstiden för vårdperioden kunde räknas ut. Datumet för den första rapporten ansågs vara startdatumet, medan den sista rapporten för en vårdperiod användes som avslutningsdatum. Uppföljningstiden räknades således ut som tiden mellan första och sista rapporten i grundregistret för vårdperioderna. Ett sista krav var att uppföljningstiden var större eller lika med noll (≥ 0) för att utesluta fall som med säkerhet har felaktigt rapporterade datum. Personåren räknades ut för de vårdperioder i grundregistret som uppfyllde de nämnda kraven och frekvensen räknades ut i biverkningsregistren för de fall som mötte kraven samt hade en vårdperiodsnummer som även fanns i grundregistret. Vid uträkandet av frekvensen för biverkningshändelser beaktades att samma vårdperiod kunde ha flera biverkningsfall.

För uträkandet av konfidensintervallen för incidensraterna användes en förenklad version av Poissons konfidensintervallsuträkning, vilken endast fungerar då n (antalen fall) är stort. Eftersom vissa läkemedel endast hade enstaka biverkningsfall, fungerar formeln inte optimalt, men den tar i beaktande mängden personår och är riktgivande för hur sannolikt det är att resultaten är sanningsenliga.

3.3 Allvarliga biverkningsfall (SAE)

Vid undersökning av allvarliga biverkningshändelser användes den registrerade svårighetsgraden som inkluderingskriterium för analyser. Biverkningsregistret genomsöktes även manuellt för att räkna antalet tuberkulos-, cancer- och dödsfall, så att

även de som saknade information om svårighetsgrad räknades med. Detta undantag i analysen av allvarliga biverkningar ansågs nödvändigt eftersom de nämnda diagnoserna endast var ett fåtal till antal och därav var vartenda enskilt fall av intresse. Fallen kontrollerades också manuellt för att undvika eventuell dubbelrapportering.

3.4 Användningen av Fimea:s register

I Fimea:s register uträknades frekvenser för tuberkulos- och cancerfall samt det totala antalet rapporterade biverkningsfall. Registret söktes igenom för hand eftersom symptomen inte automatiskt indelas enligt symptom. Alla fall som hade cancer- och/eller tuberkulossymptom markerades skilt. Vid vissa fall angavs flera biologiska läkemedel, men eftersom man inte använder flera stycken på en gång, valdes det första läkemedlet som stod nämnt som det läkemedel som misstänktes ha orsakat symptomen.

3.5 Användning av Finlands Cancerregister

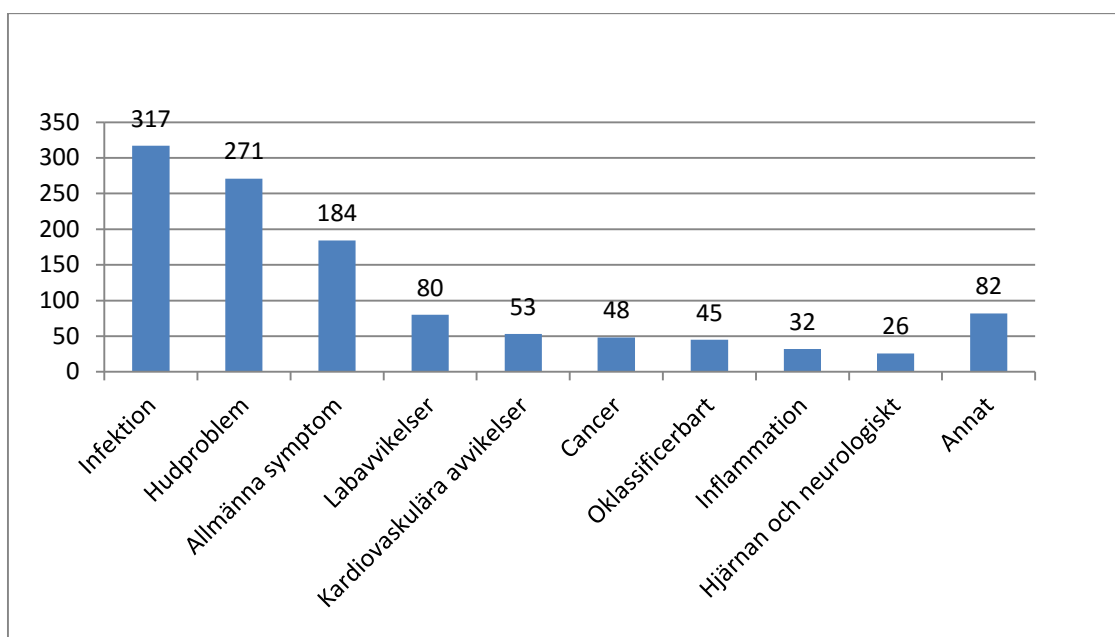
Incidensen för cancerfall räknades ut med hjälp av den sammanlagda mängden personår för alla läkemedel. Som jämförelse användes incidensen av cancerfall rapporterade till Finlands Cancerregister gällande normalbefolkningen i Finland (29). Vid uträknandet av den totala mängden personår har som grund använts personåren som användes vid uträknandet av de enskilda läkemedlens biverkningsincidens. I och med det går en del personår förlorade från analysen, då alla vårdperioder inte uppfyllde inkluderingskraven, emedan alla cancerfall har använts vid analysen, trots möjliga brister i rapporteringen. Här finns alltså en liten risk för att den egentliga mängden personår som kunde användas för att räkna ut cancerincidenser är aningen större än den som nu anges.

4 Resultat

4.1 Bakgrundsfakta och allmänt om biverkningar för biologiska läkemedel

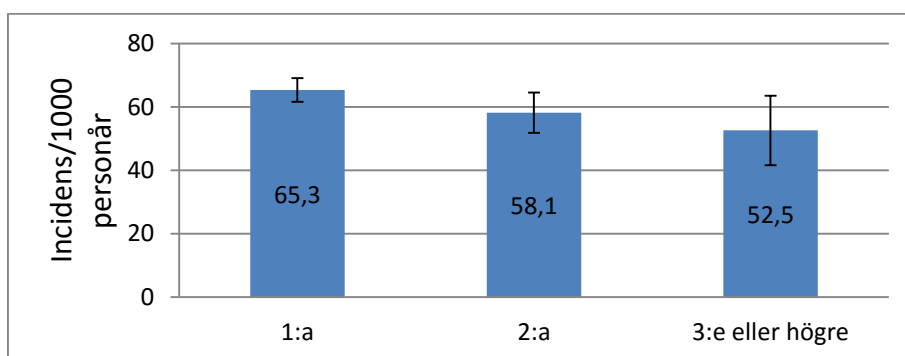
I grundregistret fanns 5432 patienter med ett unikt patientnummer (case-nummer). Det fanns däremot 7755 enskilda vårdperioder, då samma patient kan ha använt flera olika mediciner. Sammanlagda antalet rapporterade biverkningshändelser för de biologiska läkemedlen var 888. Händelserna var fördelade på 707 identifierbara patienter (dvs. de hade ett unikt patientnummer). Vid en jämförelse av patienter som förekom i både grund- och biverkningsregistret visade det sig att 12,8 % (693/5432) av patienterna i grundregistret hade haft biverkningar (som rapporterats till ROB-FIN registret). De vanligaste diagnoserna i båda registren var seropositiv reumatoid artrit (grundregistret 41,1 % vs. biverkningsregistret 49,9 %), ankyloserande spondylit (18,7 % vs. 13,7 %), psoriasis artrit (10,9 % vs. 9,4 %) och seronegativ reumatoid artrit (10,3 % vs. 13,4 %). Kvinnor förekommer i högre grad i båda registren (62,9 % vs. 70,4 %).

De vanligaste symptomen var infektioner (28 %), hudproblem (24 %) och allmänna symptom (16 %) [Graf 1]. Av infektionerna var de vanligaste diagnoserna lunginflammation (12,3 %), luftvägsinfektion medräknat förkylning (11,7 %), bihåleinflammation (7,6 %), urinvägsinfektion (6,9 %) och erysipelas (6,9 %). Inom kategorin hudproblem var den vanligaste diagnosen utslag (48,3 %), men även reaktioner vid injektionsstället (12,9 %), klåda (9,2 %) och urticaria (7,4 %) var vanliga företeelser. En närmare granskning av de allmänna symptomen visade att infusions- och/eller allergiska reaktioner (57,6 %) var det överlägset främst förekommande symptomet, följt av huvudvärk (9,2 %), illamående/uppkastning (4,9 %) och feber (4,9 %).



Graf 1. Fördelningen av biverkningssymptom, vid användning av biologiska läkemedel, för alla biverkningsfall (n=888).

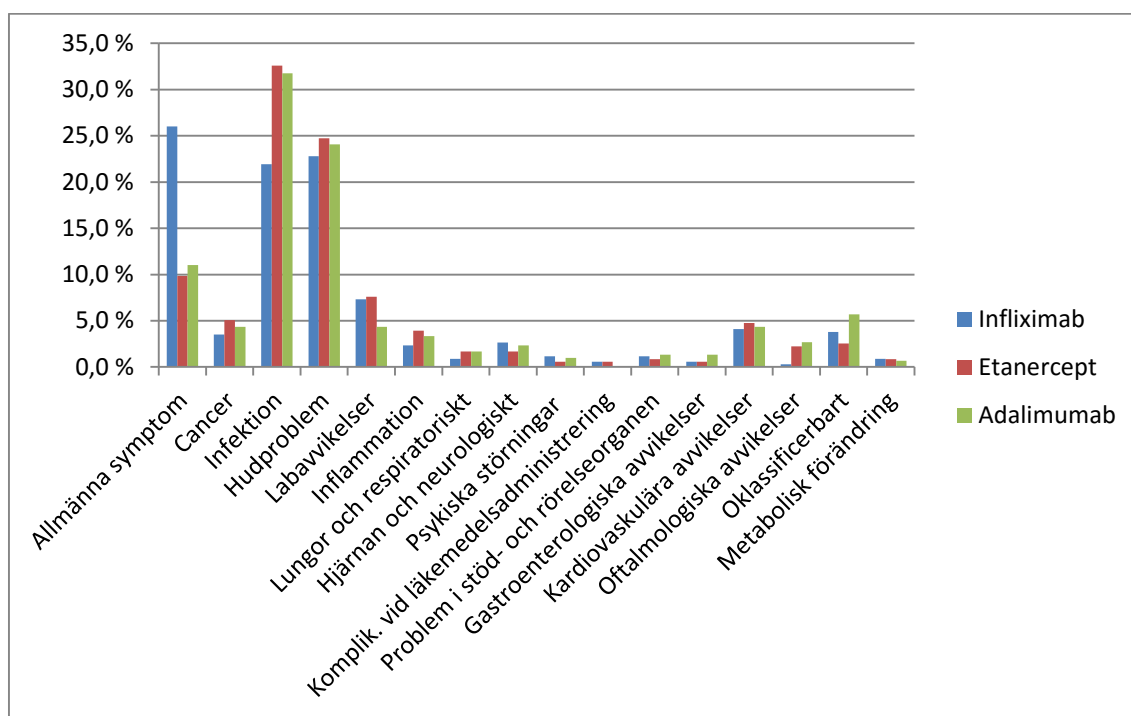
Eftersom en patient kan ha genomgått behandling med flera olika läkemedel undersöktes förekomsten av eventuella skillnader i biverkningsincidensen utgående från hur många biologiska läkemedel som tidigare använts. Incidensen för biverkningar minskade om man redan använt andra biologiska läkemedel tidigare, så att högsta incidensen var för det första läkemedlet som man använde, medan de läkemedel som kom senare i ordningen hade en lägre incidens [Graf 2].



Graf 2. Incidensen angivet enligt hur många biologiska läkemedel som använts vid tidpunkten för biverkningen. Konfidensintervallet på 95 % visas som de svarta strecken.

4.2 Skillnader i biverkningsprofilen mellan läkemedel

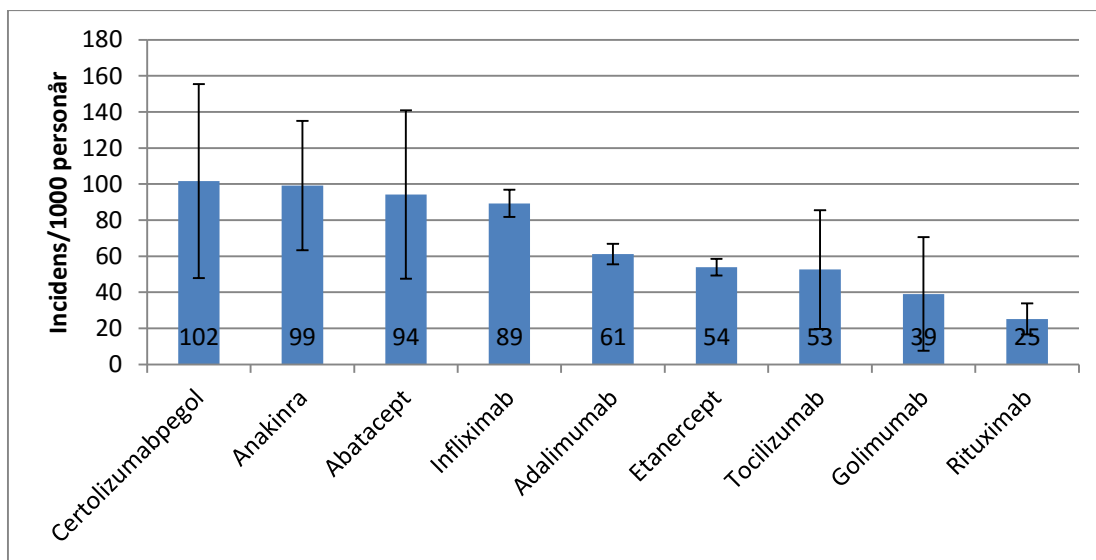
Det förekom vissa skillnader mellan de olika biologiska läkemedlen då man granskade dem skilt för sig. TNF- α inhibitorerna infliximab, adalimumab och etanercept hade visserligen allmänna symptom, infektioner och hudproblem som de vanligaste biverkningarna, men den interna ordningen av de tre symptomen var olika. För infliximab var det nästan en jämn fördelning, med allmänna symptom (26,0 %) som vanligast, tätt följt av hudproblem (22,8 %) och infektioner (21,9 %). Till skillnad från infliximab, hade adalimumab och etanercept väldigt liknande symptomprofiler: det vanligaste var infektioner (31,8 % respektive 32,6 %), hudproblem (24,1 %; 24,7 %) och allmänna symptom (11,0 %; 9,8 %). [Graf 3] De övriga läkemedlen hade så få rapporterade fall (≤ 25 fall) att det inte gick att få fram pålitliga resultat av symptomfördelningen.



Graf 3. Symptomens procentuella fördelning för TNF- α inhibitorerna infliximab (n=342), etanercept (n=356) och adalimumab (n=299).

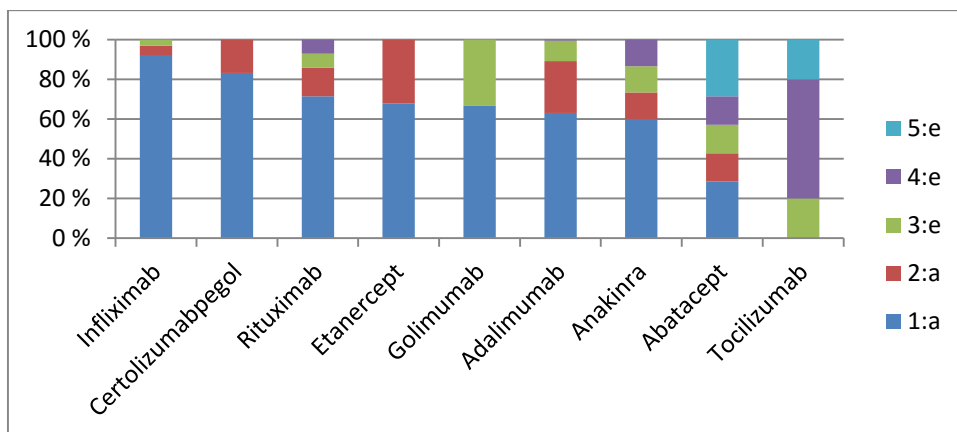
Incidensen för biverkningar var störst för certolizumabpegol 101,6 fall/1000 personår; (konfidensintervall 95 % 47,9-155,4), anakinra (99,2; KI 63,4-135,2), abatacept (94,2; KI 47,6-140,8) och infliximab (89,3; KI 81,8-96,8), medan rituximab uppvisade en betydligt lägre incidens (25,2; KI 16,7-33,8). De övriga läkemedlen placerade sig där

emellan. [Graf 4] Dock, som konfidensintervallen för de tre först nämnda visar, är resultatet inte helt pålitligt, då den totala summan av personår för de olika läkemedlen varierade stort (min. 68,88 personår för certolizumabpegol, max. 4968,16 personår för etanercept).



Graf 4. Biverkningsincidensen för de olika biologiska läkemedlen. Incidensen anges med siffror som antal fall per 1000 personår och de svarta strecken visar konfidensintervallet (95 %).

Då man jämförde endast de tre TNF- α antikroppar som varit längst i bruk, visade det sig att infliximabs biverkningsincidens var klart högre än för adalimumab eller etanercept. Det faktum att infliximab användes i högre grad än de andra som första och enda biologiska läkemedel ser ut att leda till, som det tidigare kom fram, en högre incidens för biverkningar [Graf 5]. En förklaring till fenomenet är troligen att preparatet är en kimerisk antikropp som ger upphov till antikropps bildning och biverkningar i större utsträckning till följd av detta (15).

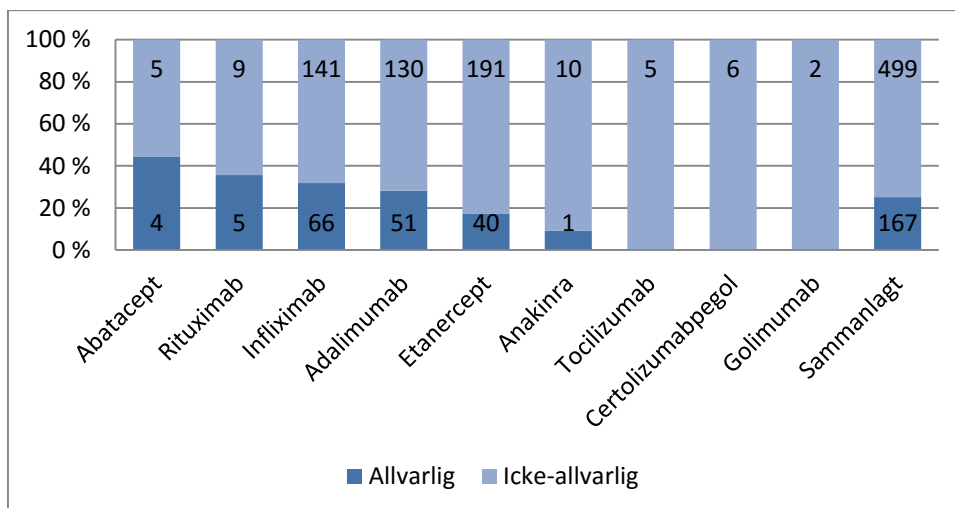


Graf 5. Vid rapportering av en biverkningshändelse för ett läkemedel är det möjligt att kontrollera hur många andra biologiska läkemedel som tidigare varit i användning för patienten i fråga. Ordningsnumren i grafen beskriver hur många biologiska läkemedel som har varit i användning vid tidpunkten för biverkningsfallet.

4.3 Allvarliga biverkningar

Vid en närmare granskning av biverkningarnas svårighetsgrad visade det sig att 25,3 % av de rapporterade fallen med angiven svårighetsgrad (n=668) var allvarliga biverkningshändelser. Vid en närmare kontroll av endast de fall som rapporterades vara allvarliga upptäcktes en skillnad mellan läkemedlen. Abatacept (44,4%) och rituximab (35,7%) hade en större andel svåra biverkningsfall jämfört med t.ex. anakinra (9,1%) eller tocilizumab, certolizumabpegol och golimumab (de tre sist nämnda, 0%).[Graf 6] Problemet är att det rör sig om enstaka fall för de flesta läkemedel vilket gör det svårt att dra några slutsatser av resultaten baserat på den information som finns tillgänglig. Om man åter igen endast jämförde de tre äldre TNF- α inhibitorerna (med en större mängd fall) kunde man konstatera att infliximab (31,9%) och adalimumab (28,2%) hade en större procentuell andel allvarliga biverkningshändelser jämfört med etanercept (17,3%).

Förekomsten av tuberkulos var sammanlagt 13 fall; i 8 fall användes adalimumab, i 4 fall infliximab och i ett fall etanercept. Det förekom såväl extrapulmonära, pulmonära som blandade fall.



Graf 6. Andelen allvarliga biverkningsfall indelat enligt läkemedel. Siffrorna anger antalet rapporterade biverkningsfall.

I ROB-FIN biverkningsregistret fanns 47 rapporterade cancerfall. I 10 fall var det frågan om bröstcancer, 7 fall av så väl odefinierade cancertyper som hudcancer (6 st. melanom, 1 st. epidermoid karsinom) och 6 fall av lymfom påträffades. De resterande 17 cancerfallen bestod av två eller enskilda fall av allt från leukemi till liposarkom. Etanercept, adalimumab, infliximab och abatacept hade 19, 15, 11 respektive 2 rapporterade cancerfall. Fördelningen för etanercepts del var; bröstcancer (4 st.), lymfom (4 st.), odefinierade cancertyper (3 st.), hudcancer (2 st.), cancer i höftområdet (2 st.) och fyra fall av olika cancertyper. Fördelningen för adalimumab var bröstcancer (3 st.), odefinierade (3 st.), lymfom (2 st.) och enskilda cancertyper (7 st.). Infliximabs fördelning var lymfom (4 st.), bröstcancer (3 st.) och enskilda cancertyper (4 st.). För abatacepts del rapporterades ett fall av lungcancer och ett odefinierat fall. Incidensen för cancer (med en totala mängd personår på 12 983 år) var följande: för alla cancerfall 362/100 000 personår, för bröstcancer 77/100 000, för hudcancer 54/100 000 och för lymfom 46/100 000.

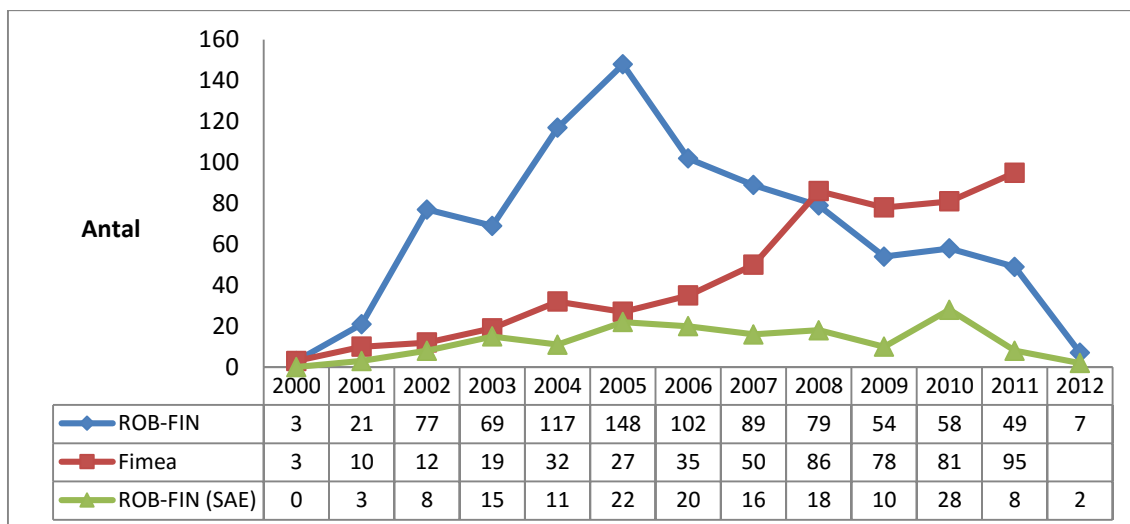
Åtta rapporterade dödsfall hittades i biverkningsregistret. Infliximab hade använts i fem fall (1 intracerebral blödning, 3 hjärtinfarkter och 1 infektion av ett operationssår som ledde till sepsis) och etanercept i tre fall (1 intracerebral blödning och 2 lunginflammationer).

4.4 Fimea:s biverkningsregister

Fimea:s biverkningsregister hade begränsats till att omfatta endast fall där biologiska läkemedel hade använts. Mellan år 2000-2011 fick Fimea in 528 rapporter om biverkningar. Material genomsöktes för rapporterade tuberkulos- och cancerfall. Mellan åren 2001-2011 rapporterades det om 38 fall av tuberkulos i samband med användning av biologiska läkemedel. Infliximab och adalimumab hade båda 15 tuberkulosfall, medan etanercept och certolizumabpegol hade 6 respektive 2 fall. I registret förekom cancer i 57 fall. De vanligaste cancertyperna var hudcancer, inklusive basaliom, (21 st.) och bröstcancer (11 st.). I övrigt förekom 4 fall av såväl lymfom som lungcancer, och 3 fall av såväl prostatacarcinom, njurcarcinom som leukemi. De resterande 8 fallen bestod av enskilda cancersorter eller högst två fall av samma cancer. För etanercepts del rapporterades 21 fall, varav hudcancer (9 st.), bröstcancer (4 st.), prostatacancer (2 st.), gastrointestinalt karsinom (2 st.) och enskilda cancertyper (4 st.). Adalimumab hade 15 fall, varav hudcancer (5 st.), bröstcancer (3 st.), lymfom (2 st.) och enskilda cancertyper (5 st.). Infliximab hade 12 fall, varav hudcancer (4 st.), bröstcancer (2 st.) och enskilda cancertyper (6 st.). För abatacepts del rapporterades endast 3 fall (alla var enskilda cancertyper), för rituximab 5 fall (varav 3 st. hudcancer och 2 st. enskilda cancertyper) och för tocilizumab ett fall.

4.5 Jämförelse av rapportering till de olika registren

Då man jämförde rapporteringen av biverkningsfall till ROB-FIN och Fimea:s register var resultatet att ROB-FIN överlag hade ett högre rapporteringstal. Som man kan se i graf 7 mottog ROB-FIN fler rapporter än Fimea från år 2000 fram till 2008, därefter rapporterade Fimea om flera biverkningshändelser än ROB-FIN. Redan år 2005 övergick ROB-FIN registrets stigande rapporteringskurva till att börja sjunka, samtidigt som Fimea började få in flera biverkningsfall jämfört med de tidigare åren. Sammanlagt hade ROB-FIN en större mängd biverkningsrapporter än Fimea, 888 st. respektive 528 st. Dock, om man jämförde antalet allvarliga biverkningsfall i ROB-FIN med Fimea:s register uppvisade de i stort sett samma antal händelser fram till år 2006, då Fimea började få in ett ökande antal rapporter jämfört med ROB-FIN.



Graf 7. Rapporterade fall till ROB-FIN:s biverkningsregister (indelade i alla fall och som allvarliga, SAE) och till Fimea mellan åren 2000-2012. Information om Fimeas register utsträcker sig endast till år 2011.

5 Diskussion

Registerstudier bidrar med oersättlig information om hur läkemedlen fungerar vid rutinvård i hälso- och sjukvårdssystemet jämfört med randomiserade kontrollerade studier, som ofta är begränsade till en relativt kort uppföljningstid (ofta 26 till 48 veckor) och med strikt utvalda undersökningsgrupper. Speciellt vid undersökning av säkerheten för läkemedel har registerstudier fördelar, då de bl.a. kan fånga upp ovanliga symptom, vilka inte nödvändigtvis kommer fram i kontrollerade studier (30). Informationen i register utgör ett så kallat real-life-material som återspeglar rutinbehandling i landet. Registerstudier ger även möjligheter att kombinera olika register i länder med liknande vårdprinciper varvid materialet kan bli mycket omfattande och resultaten därmed mera pålitliga (18). Viktigt är dock att inse registerstudiernas begränsningar med underrapportering och information som fattas.

I studien kom det fram att de vanligaste biverkningssymptomen för de biologiska DMARD-medicinerna är infektioner och hudproblem. Även allmänna symptom var vanliga. Resultaten stämmer bra överens med tidigare undersökningar som lyft fram speciellt en ökad infektionsrisk som en typisk biverkning (23, 24, 31). I en tidigare studie baserad på ROB-FIN-registret konstaterades de vanligaste biverkningarna vara

infektioner, hudproblem och allmänna symptom, vilket överensstämmer med de färskare resultaten i den här studien (25). Endast ett fåtal tuberkulos- och dödsfall rapporterades till registret, alla i samband med TNF- α inhibitorer, men några vidare analyser gick inte att utföra på den begränsade informationen.

I studien syntes inga tecken på en ökad förekomst av maligniteter då man jämför med Finlands Cancerregisters incidensrater. Incidensen för bröstcancer (ROB-FIN 77/100 000 vs. Cancerregistret 96/100 000) och den totala mängden cancerfall (362/100 000 vs. 568/100 000) var t.o.m lägre i studien, medan incidensen för hudcancer (54/100 000 vs. 22/100 000) och lymfom (46/100 000 vs. 24/100 000) var högre bland de som fått biologiska läkemedel. (29) Här lönar det sig trots allt att minnas att cancerincidenserna i studien har felkällor, då det antagligen fattas en del personår. Det i sin tur gör att incidensen i verkligheten kan vara lägre än vad som nu anges. Dessutom vet man att patienter med RA i sig har en högre incidens gällande lymfom (32). Från tidigare studier känner man även till att såväl melanom- som icke-melanom-hudcancerincidensen har setts vara högre än hos normalbefolkningen (25,33). Hur de biologiska läkemedlen påverkar förekomsten av cancer är inte ännu fullständigt klarlagt, då det delvis beror på om man t.ex. kontrollerar alla cancerfall eller ser på enskilda cancertyper. I en svensk studie har det konstaterats en förhöjd risk för melanom hos reumatologiska patienter behandlade med TNF- α inhibitorer (33), samtidigt som en finsk studie inte kunde konstatera en ökning av den totala förekomsten av cancer (34). Detta talar för att det i framtiden bör göras nya studier om cancerrisken vid läkemedelsbehandling med biologiska mediciner, då de varit i användning en längre tid.

Vissa olikheter i studieresultat förekommer, då studien uppvisar lägre siffror för incidensraten än en motsvarande studie utförd i Tyskland, med ett motsvarande register till ROB-FIN som utgångsmaterial (24). Delvis torde skillnaderna kunna förklaras med att studiernas uppföljningstid var olika; den tyska studien hade en tidsintervall på 12 månader medan den här studien räknar med hela patientens uppföljningstid. En längre uppföljningstid leder till att mängden personår blir större, då patienter som inte drabbats av problem kan använda medicinen i flera år. Biverkningshändelser inträffar vanligtvis i början av medicineringen, vilket gör att det i studier med en begränsad tidsperiod ser ut att vara vanligare att drabbas av biverkningar jämfört med studier som följer upp patienterna under en längre tid. Om man jämför studieresultaten med kliniska studier

måste man, förutom en kort uppföljningstid, beakta att kliniska studier ofta har strikta rapporteringskrav och att man som en del av studien noggrant följer upp säkerheten. I den dagliga användningen av medicinerna är det upp till enskilda läkare att avgöra om det förekommit en biverkning av medicinen som kräver rapportering eller ej och i det fallet kan tröskel för att rapportera om lindriga biverkningssymptom vara högre än vid kliniska studier. En klar underrapportering är en vanlig konklusion i samband med registerrapportering (real life reporting).

Vid jämförelsen av biverkningsanmälningarna till ROB-FIN registret och Fimea var det intressant att se hur anmälningsantalet inte följt samma riktning för de olika registren. Att rapporteringen av biverkningar till Fimea börjar öka från och med år 2005 kunde möjligtvis bero på att det vid den tidpunkten blev möjligt att göra anmälningarna elektroniskt, vilket kan ha underlättat rapporteringen (35). Varför rapporteringen till ROB-FIN registret samtidigt började att sjunka är däremot mer oklart. Anledningen kan vara att den elektroniska rapporteringen till Fimea höjer tröskeln för en samtidig ifyllnad av en pappersversion till ROB-FIN registret. En bidragande orsak kan även vara att flera reumatologiska kliniker (N=8, 31.12.2013) under de senaste åren har gått över till det elektroniska patientuppföljningssystemet (GTI), vars material inte hade hunnit tillföras ROB-FIN-registret då materialet till denna studie insamlades.

5.1 Styrkor

Som det tidigare togs upp har studien fördelar då den baserar sig på registermaterial om patienter som fått standard vård vid reumatologiska kliniker runt om i Finland. Patienterna kan ha övriga grundsjukdomar som påverkar sjukdomsförloppet och medicinering mot andra sjukdomar, till skillnad från de flesta randomiserade kontrollerade studier med strikta inklusions- och exklusionskriterier. Uppföljningstiden för patienter i registret kan även uppgå till flera år, vilket ökar sannolikheten för att upptäcka möjliga långtidseffekter av de biologiska läkemedlen.

5.2 Felkällor

Eftersom det handlar om en registerstudie där materialet till stor del samlats in i form av pappersblanketter förekommer det redan i insamlingsskedet flera sannolika felkällor. Läkaren kan ha skrivit fel vid i fyllandet av blanketten utan att det märks, till skillnad från då man använder sig av ett datorprogram som kan begränsa möjliga rapporteringsfel genom att bara godkänna vissa möjliga svarsalternativ. Uppgifterna på blanketten kan även ha tolkats fel av personalen vid registret, vid överföring till datorform. Det kan ha skett en dubbelrapportering (t.ex. rapportering av samma fall men av två olika läkare) så att samma händelse förekommer två gånger i registret (vilket bevisligen förekom i fyra fall bland rapporter som klassificerats som allvarliga biverkningar). Rapporterna är även bristfälligt i fyllda i vissa frågor, vilket gör att materialet blir mindre att utföra analyser på, vilket i sig är ett problem. Andra potentiella felkällor är att analyserna endast utförts av en person och ett tankefel kan leda till att det vid materialbehandlingen fallit bort något fall, alternativt tagits med något fall som inte borde räknas med. Då man granskar analyserna för de läkemedel som har flest personår bakom sig och som har störst användarmängd (främst de äldre TNF- α antagonisterna) kan man anse resultatet pålitligt, men de nyare läkemedlen har en så begränsad användarmängd samt uppföljningstid att statistiska fel lätt kan leda till missvisande resultat. Vid incidensuträkningen finns flera saker som kan påverka resultatet. Alla biverkningshändelser räknas inte med, då uppföljningstiderna inte är fullständiga (för vissa saknas korrekta datum) vilket leder till en lägre händelsefrekvens. Å andra sidan utesluts vårdperioder från grundregistret pga. samma orsak, bristfälliga datum, så den uträknade summan av personår också är lägre än förväntat. Dessa kan i viss mån tänkas ta ut varandra.

En utmaning vid rapportering av biverkningar är att bedöma när en medicin kan misstänkas ha orsakat händelsen. På engelska används termerna side effect, adverse drug reaction (ADR) och adverse event då man talar om avvikande händelser som uppkommer under medicineringen. Den förstnämnda avser vilken som helst oplanerad händelse, positiv såväl som negativ, som sker under pågående medicinering och som man anser hör ihop med läkemedelsadministreringen. Den andra termen beskriver en skadlig händelse, som kan anses vara sammankopplad med medicineringen vid normal

dosering. Den sistnämnda innefattar händelser under pågående medicinering, men de är inte nödvändigtvis sammankopplat med läkemedlet ifråga. (27) Man bör bedöma hur länge man kan misstänka att en specifik medicin påverkar patientens hälsotillstånd efter att medicineringen avslutats, vilket försvåras om patienten byter ut en medicin mot en annan och sedan drabbas. Man måste beakta medicinens farmakokinetik och -dynamik samt ta hänsyn till individuella skillnader hos patienter.

Studiematerialet fokuserar endast på patienter som fått biologiska läkemedel (bDMARDs) i vård av reumatiska sjukdomar (samtidigt som de enligt god medicinsk praxis-vårdrekommendationerna ofta använder andra antireumatiska mediciner, sDMARDs), vilket innebär att det inte uteslutande går att undersöka vad de biologiska DMARDs orsakar för problem, jämfört med sDMARDs. Materialet återspeglar dock den situation som existerar i praktiken (real life situation) och innebär därför en realistisk vårdssituation till skillnad från randomiserade studier som är strikt definierade och kortare till sin natur.

5.3 Slutsatser

Studien uppvisar likande resultat som tidigare gjorda studier om de biologiska läkemedlens biverkningsprofiler, dvs. att det främst rör sig om infektioner, hudproblem och allmänna symptom. Inga tecken på ökad förekomst av den totala mängden maligniteter (ROB-FIN 362 fall/100 000 personår vs. Finlands Cancerregister 568/100 000) kunde påvisas. En intressant iakttagelse är att rapporteringen om biverkningar till ROB-FIN registret började gå neråt från år 2005, samtidigt som Fimea har tagit emot biverkningsanmälningar i ökad mängd. Detta har med största sannolikhet sin förklaring i att de elektroniska patientuppföljningsprogrammen (GTI samt BCB) stegvis har införts runt om i landet (vilket underlättar rapporteringen till ROB-FIN registret) och användningen av programmen har redan visat sig ändra på denna oroväckande trend i rapportering av biverkningar (34), vilket dock inte ännu syns i detta material.

Källor

1. Nived O, Sturfelt G. Reumatiska sjukdomar. In: Ramström H. redaktör. Läkemedelsboken 2011-2012. Uppsala: Läkemedelsverket; 2011. s.831-848
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. redaktörer. Robbins Basic Pathology, 9th edition. Rosenberg AE. Bones, Joints, and Soft Tissue Tumors: Elsevier: Kanada; 2013; 765-796
3. Burmester GR, Pratt A.G, Scherer H.U, van Laar J.M. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma J. redaktör. EULAR Textbook of Rheumatic Diseases. BMJ Group: London; 2012. s.206-231
4. God medicinsk praxis (Käypä hoito); reumatoid artrit.
<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/naytaartikkeli/tunnus/hoi21010?hakusana=reuma> (läst 24.7.2013)
5. EMEA:s sida över läkemedel för människor.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (läst 1.8.2013)
6. Harriman G, Harper LK, Schaible TF. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNFalpha treatment. *Ann Rheum Dis.* 1999 Nov;58 Suppl 1:I61-4
7. 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 May;63(5):508-16
8. Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58(11):3319-29
9. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z, et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):917-28

10. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):478-86
11. Ogata A, Hirano T, Hishitani Y, Tanaka T. Safety and efficacy of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2012;5:27-42
12. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):614-24
13. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 Jun 17;350(25):2572-81
14. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2263-71
15. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013;72:165–178
16. Hakala M. Nivelreuman lääkehoito. In: Jousimaa J, Alenius H, Atula S, Kattainen A, Kunnamo I, Teikari M. Redaktörer. *Lääkäriin käsikirja.* Helsingfors: Duodecim; 2011. s.732-734
17. Virkki L, Valleala H, Takakubo Y, Vuotila J, Relas H, Komulainen R et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis—a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol.* 2011 Nov;30(11):1447-54
18. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Lund Hetland M, Tarp U, van Riel P, Nordström D et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2012;71:374-377

19. Nordström DC, Konttinen L, Korpela M, Tiippana-Kinnunen T, Eklund K, Forsberg S et al. Classic disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in combination with infliximab. The Finnish experience. *Rheumatol Int.* 2006; 26: 741–748
20. Konttinen L, Tuompo R, Uusitalo T, Luosujärvi R, Laiho K, Lähteenmäki J et al. Anti-TNF therapy in the treatment of ankylosing spondylitis: the Finnish experience. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1693–1700
21. Virkki L, Sumathikutty B, Aarnio M, Valleala H, Heikkilä R, Kauppi M et al. Biological Therapy for Psoriatic Arthritis in Clinical Practice: Outcomes Up to 2 Years. *J Rheumatol* 2010;37;2362-2368
22. Konttinen L, Honkanen V, Uotila T, Pöllänen J, Waahtera M, Romu M, et al. Biological treatment in rheumatic diseases: results from a longitudinal surveillance: adverse events. *Rheumatology International* 2006;26:916-922
23. Repo H, Salonen J.H, Leirisalo-Repo M. Nivelreuman biologisten lääkkeiden varjopuolena infektiot lisääntyvät. *Suomen Lääkärilehti* 2009;64:697-705
24. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov;52(11):3403-12
25. Virkki L, Aaltonen K, Nordström D. Biologiset reumalääkkeet - käytännön kokemukset rekisteritulosten valossa: *Duodecim* 2010; 126: 1487-95
26. Dougados M, Aletaha D, van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Sep-Oct;25(5 Suppl 46):22-29
27. Safety of Medicines - A guide to detecting and reporting adverse drug reactions - Why Health Professionals Need to Take Action. WHO 2002
28. Fimea:s direktiv. Lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittaminen 2/2013: http://www.fimea.fi/download/23352_Ohje_2_2013_Laakkeiden_haittavaikutusten_ilmoittaminen.pdf (läst 24.7.2013)
29. Finlands Cancerregister, www.cancerregistret.fi, uppdaterad 05.03.2016 (läst 6.5.2016)

30. Saturni S, Bellini F, Braido F, Paggiaro P, Sanduzzi A, Scichilone N et al. Randomized Controlled Trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014 Apr;27(2):129-38
31. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2368-76
32. Isomäki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1982; 41(Suppl 1): 34–36
33. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 2013;346:f1939
34. Aaltonen K, Joensuu J, Virkki L, Sokka T, Aronen P, Relas H et al. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol* 2015;42;372-378
35. Läkemedelsverkets (Fimea) årsberättelse 2004