

Reumatoidartriidi patsientide haigestumus tuberkuloosi enne ja pärast bioloogilise ravi kasutuselevõttu Eestis: kahe perioodi võrdlus

Karin Laas¹, Carmen Marianne Teär², Lea Pehme³, Piret Viiklepp⁴, Krista Fischer⁵, Marika Tammaru¹

Taust. Bioloogilise ravi (BR) kasutuselevõtt reumaatiliste haiguste korral on võimaldanud saavutada oluliselt paremaid ravitulemusi. BRi probleemiks on patsientide suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele ja sagenenud haigestumine tuberkuloosi (TB).

Eesmärgid. Võrrelda TB-haigestumust reumatoidartriidi (RA) haigetel enne ja pärast BRi kasutuselevõttu Eestis; kirjeldada TB esinemist BRi saavatel RA-patsientidel.

Meetodid. Eesti Haigekassa andmete alusel koostati valim isikutest, kellel aastatel 2004–2017 oli diagnoositud RA koodidega M05 ja M06.0. RA-patsientidel registreeritud TB-juhud leiti linkimisel tuberkuloosiregistriga. Üldrahvastiku TB-haigestumuse hindamiseks kasutati tuberkuloosiregistrit ja Eesti Statistikaameti andmebaasi.

Leiti RA-patsientide TB-haigestumus ajavahemikul 2000–2007 ja 2008–2016. Arvutati RA-patsientide vanuse ja soo järgi standarditud TB-haigestumusmäär võrreldavatel perioodidel. Bioloogilise ravi registrist saadi teave TBsse haigestunud RA-patsientide BRi kohta.

Tulemused. RA-patsientide üldarv haigekassa andmebaasis oli 5040. Ühe aasta keskmine TB-haigestumus 100 000 RA-patsiendi kohta oli 24,8 perioodil 2000–2007 ja 30,9 perioodil 2008–2016. RA-patsientide standarditud haigestumusmäär (võrreldes üldrahvastikuga) oli 77% (95% usaldusvahemik 41–143) perioodil 2000–2007 ja 200% (95% usaldusvahemik 118–338) perioodil 2008–2016. Bioloogilist ravi sai kolm TBsse haigestunud RA-patsienti.

Järeldused. Üldrahvastiku TB-haigestumuse vähenemise foonil on TB-haigestumus RA-patsientidel perioodide 2000–2007 ja 2008–2016 võrdluses suurenenud. Perioodil 2008–2016 oli RA-patsientide TB-haigestumus suurem üldrahvastiku TB-haigestumusest. RA-patsientide TB-haigestumuse suurenemine võib olla seotud BRi kasutuselevõttuga.

Reumatoidartriit (RA) on krooniline autoimmuunne haigus, mis põhjustab liigeste kahjustust ja deformeerumist. RA ravis kasutatakse erinevaid haigust modifitseerivaid ravimeid (HMR) kombinatsioonis glükokortikoidhormooniga. Lisaks on viimase 20 aasta jooksul kasutusele tulnud uued bioloogilised ravimid, mis on oluliselt parandanud RA ravivõimalusi (1–3).

Bioloogiline ravi reumatoloogias hõlmab erinevaid monokloonseid antikehasid, mis on suunatud märklaudsütokiinide või -rakkude vastu. RA ravis on praeguseks kasutusel TNF- α (tuumori nekroosifaktor alfa) inhibii-

torid, interleukiinide (IL) IL-1 ja IL-6 inhibiitorid, B-rakke mõjutavad antikehad ja T-raku koosstimulatsiooni mõjutavad antikehad. Eesti Haigekassa on kompenseerinud bioloogilist ravi RA-haigetele alates 2007. aastast. Bioloogilist ravi saavad keskmise ja raske RA kuluga patsiendid, kes vastavad haigekassa kehtestatud ravi alustamise kriteeriumitele ja kellel puuduvad vastunäidustused ravi alustamiseks (4). Eestis moodustavad RA puhul kasutatavatest bioloogilistest ravimitest 72% TNF- α inhibiitorid.

RA-patsientidel on suurem infektsioonidesse haigestumise risk võrreldes tava-

Eesti Arst 2019; 98(10):555–560

Saabunud toimetusse: 10.02.2019
Avaldamiseks vastu võetud: 05.08.2019
Avaldatud internetis: 27.11.2019

¹ Ida-Tallinna Keskaigla sisekliinik,
² Tallinna Järveotsa Gümnaasium, õpilane,
³ Tartu Ülikooli Kliinikumi kopsukliinik,
⁴ Tervise Arengu Instituut,
⁵ Tartu Ülikool

Kirjavahetajaautor:
Karin Laas
karin.laas@itk.ee

Võtmesõnad: reumatoidartriit, tuberkuloos, bioloogiline ravi, haigust modifitseeriv ravi, haigestumus

rahvastikuga. Infektsiooni risk suureneb pikaajalise immuunmoduleeriva raviga, kaasuvate haiguste olemasoluga ja vananemisega. Infektsioonidest on sagedasemad septiline artriit ja hingamisteede nakkused (5). TNF- α inhibiitorite kasutusele võtmise algusaastatel täheldati tuberkuloosi (TB) haigestumise suurenemist (6–8). Alates 2005. aastast hakati enne TNF- α inhibiitoriga ravi alustamist patsiente uurima võimaliku latentse või aktiivse tuberkuloosi suhtes ja vajaduse korral määrati latentse tuberkuloosi ravi. Latentne TB diagnoositakse, kui nahatuberkuliintest ja/või IGRA (*interferon-gamma release assay*) test on positiivne, kuid puuduvad viited aktiivsele TB-le. Latentse tuberkuloosi raviga enne BRi alustamist on õnnestunud vähendada aktiivse TB esinemissagedust TNF- α inhibiitorit saavate patsientide hulgas (8, 9).

Üldrahvastikus on TB-haigestumus Eestis viimase 10 aasta jooksul oluliselt vähenenud. Siiski on tuberkuloosihäigetus Eestis suurem kui enamikus Lääne-Euroopa riikides. Eesti probleemiks on suur multiresistentse TB haigusvormide osakaal (10). Kõik Eestis diagnoositud TB-juhud on registreeritud tuberkuloosiregistris, mille vastutav töötaja on Sotsiaalministeerium ja volitatud töötaja Tervise Arengu Instituut. Registri elektroonilises andmebaasis on andmed alates 1987. aastast. Selle ajaga on Eestis kokku registreeritud üle 10 000 tuberkuloosijuhu. Latentse TB juhte ei registreerita tuberkuloosiregistrisse.

Bioloogilist ravi saavate RA-patsientide registrid on asutatud paljudes Euroopa maades. Registriuringutest pärineb teave harva esinevate infektsioonide, maliigsete kasvaja esinemise, ravi efektiivsuse ja ravi kaugtulemuste kohta (11–15). Eesti Reumatoloogia Selts asutas bioloogilise ravi registri (BRR) aastal 2013. Registrisse on sisestatud andmed retrospektiivselt alates 2007. aastast ja 2013. aastast on sisestatud andmeid prospektiivselt.

Tegemist on eraõigusliku registriga, kuhu kõikidest reumatoloogiaüksustest kogutakse digitaalselt andmed bioloogilist ravi saavate patsientide kohta. BRRi eesmärk on reumaatiliste põletikuliste liigesehaiguste – reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artriidi ja juveniilse idiopaatilise artriidi – haigete raviks kasutatavate bioloogiliste ravimite kliinilise tulemuslikkuse ja kõrvaltoimete

esinemise hindamine ning seeläbi ravi-kvaliteedi ja ravitulemuste parandamine. BRRi andmetel oli 2018. aasta detsembriks Eestis 1070 reumaatilise liigesehaigusega patsienti bioloogilisel ravil ja neist 469 olid RA-patsiendid.

Käesoleva uuringu eesmärk oli võrrelda TB-haigestumust RA-haigetel enne ja pärast bioloogilise ravi kasutuselevõttu Eestis ning kirjeldada TB esinemist bioloogilist ravi saavatel RA-patsientidel.

MEETODID

Eesti Haigekassa andmete alusel koostati uuringuvalim isikutest, kellel oli rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (RHK) 10. väljaande järgsete koodidega M05 (seropositiivne RA) ja M06.0 (seronegatiivne RA) aastatel 2004–2017 vähemalt kaks visiiti reumatoloogi vastuvõtule. RA-patsientidel registreeritud TB-juhud leiti valimi isikukoodipõhisel linkimisel tuberkuloosiregistriga. Arvutati RA-patsientide TB-haigestumus ajavahemikul 2000–2007 ja 2008–2016.

Eesti rahvastiku TB-haigestumuse hindamiseks kasutati tuberkuloosiregistris ja Eesti Statistikaameti andmebaasi. Tuginedes uuringuvalimi soolisele ja vanuselisele jaotusele ning üldrahvastiku soo- ja vanuse-spetsiifilisele TB-haigestumusele, arvutati prognoositav RA-patsientide TB-haigestumus ja prognoositav juhtude arv perioodil 2000–2007 ja 2008–2016. Kasutades tegelikku ja prognoositavat juhtude arvu, leiti RA-patsientide vanuse ja soo järgi standarditud TB-haigestumusmäär ja selle 95% usaldusvahemik (uv) võrreldavatel perioodidel.

Bioloogilise ravi registrist saadi teave TBsse haigestunud RA-patsientide bioloogilise ravi kohta.

Arvutused tehti tabelarvutusprogramiga Microsoft Excel. Uuringu tegemiseks oli Tallinna meditsiiniuuringute eetikakomitee kooskõlastus ja Andmekaitse Inspektsiooni luba.

TULEMUSED

RA-patsientide valimi moodustasid 4115 naist ja 925 meest, uuritavate vanuseline jaotus on esitatud tabelis 1.

RA-patsientidel oli registreeritud 10 TB-juhtu perioodil 2000–2007 (registreeritud juhtude arv aastas 0–4) ja 14 TB-juhtu perioodil 2008–2016 (registreeritud juhtude arv aastas 0–5). Ühe aasta keskmine TB-haigestumus 100 000 RA-patsiendi kohta

Tabel 1. Uuritavate vanuseline jaotus (vanused arvatud 01.01.2008. aasta seisuga)

Sugu	Vanuserühm, aastates						Kokku
	20 kuni 29	30 kuni 39	40 kuni 49	50 kuni 59	60 kuni 69	70 ja vanem	
Naised	204	320	647	1159	948	837	4115
Mehed	42	74	145	222	244	198	925
Kokku	246	394	792	1381	1192	1035	5040

oli 24,8 perioodil 2000–2007 ja 30,9 perioodil 2008–2016. Ajavahemikul 2000–2016 registreeriti Eesti rahvastikus 5904 TB esmajuhtu, neist 3756 juhtu perioodil 2000–2007 ja 2148 juhtu perioodil 2008–2016. Rahvastiku aasta keskmine haigestumus 100 000 inimese kohta perioodil 2000–2007 oli 44,8 ja perioodil 2008–2016 oli see 22,7. TB-haigestumuse ja selle vähenemise erinevusi rahvastiku soo- ja vanuserühmade kaupa iseloomustab joonis 1.

Rahvastikunäitajate põhjal prognoositud aasta keskmine haigestumus 100 000 RA-patsiendi kohta oli 31,7 perioodil 2000–2007 ja 16,4 perioodil 2008–2016, TBsse haigestunud RA-patsientide prognoositud arv vastavalt 13 ja 7. RA-patsientide standarditud TB-haigestumusmäär oli 2000.–2007. aastal 77% (95% uv 41–143) ja 2008.–2016. aastal 200% (95% uv 118–338). Bioloogilist ravi sai kolm TBsse haigestunud RA-patsienti. Kaks patsienti said raviks TNF- α inhibiitorit: üks etanertsepti ja teine infliksimabi. Mõlemal haigel oli

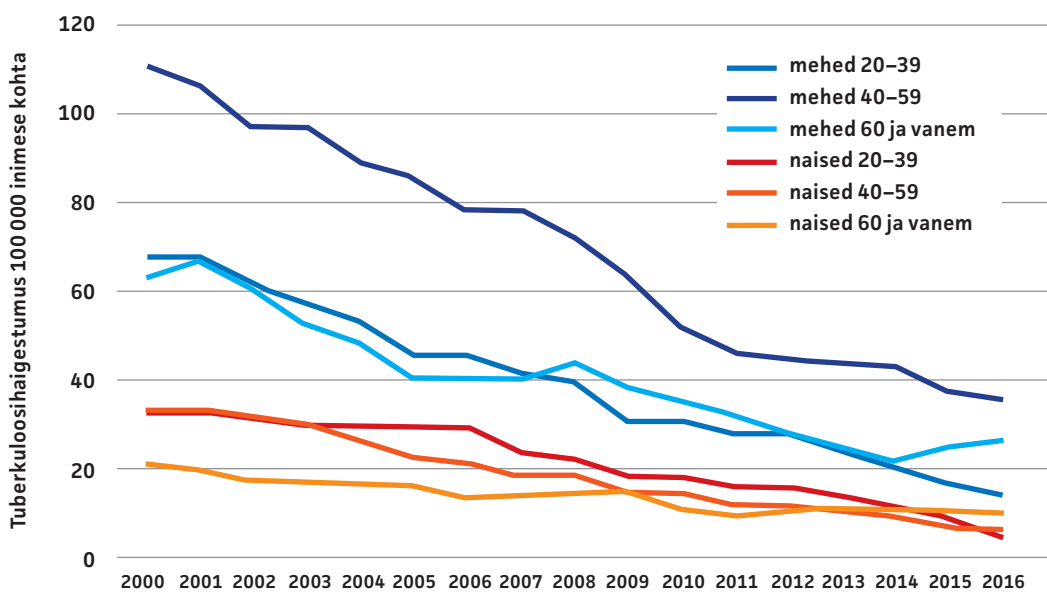
enne bioloogilise ravi alustamist tehtud TB-uuringud negatiivsed ning sellega välistatud nii aktiivne kui ka latentne TB. Kolmas patsient osales ravimiuuringus ja uuringuravimi kohta info puudub. Teadaolevalt ravimiuuringutesse aktiivse TBga haigeid ei võeta ning latentse TB korral nõutakse uuringule eelnevalt latentse TB ravikuuri läbimist (16).

Erinevused tegeliku ja üldrahvastiku näitajate põhjal prognoositud TB-haigestumuse ja haigestunute arvu vahel on esitatud joonisel 2 ja 3.

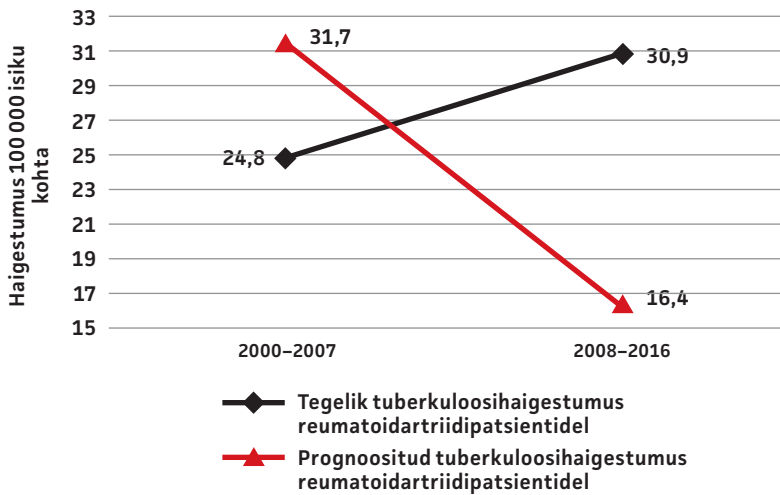
ARUTELU

Käesolev uuring on Eestis esmakordne TB-haigestumuse analüüs RA-patsientidel. Uuringu tugevuseks on usaldusväärse registreeritud põhineva info kasutamine. Samas on metoodiliselt keerukas hinnata bioloogilise ravi kasutuselevõtu mõju TB-haigestumusele RA-haigete hulgas.

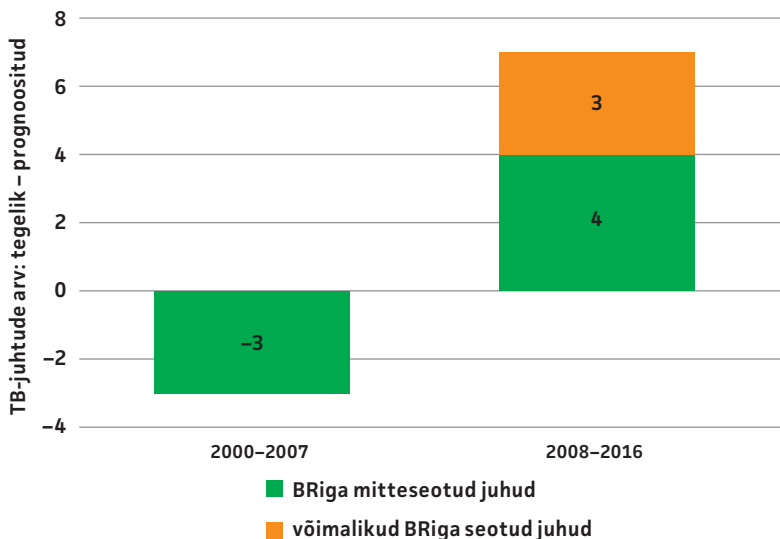
Bioloogiline ravi, eriti TNF- α inhibiitoritega, vähendab organismi immuunsust



Joonis 1. Haigestumus tuberkuloosi Eestis aastatel 2000–2016 soo- ja vanuserühmade kaupa (10).



Joonis 2. Reumatoidartriidipatsientide tegelik ja prognoositav haigestumus tuberkuloosi perioodide kaupa



TB – tuberkuloos, BR – bioloogiline ravi

Joonis 3. RA-patsientide TB-juhtude tegeliku ja prognoositava arvu erinevus perioodide kaupa.

ning seetõttu võib sageneda haigestumine aktiivsesse tuberkuloosi. TB-haigestumist soodustavad ka raske kuluga RA ise ning pikka aega raviskeemi kuulunud glükokortikoidhormoonid. Kuna bioloogiline ravi on näidustatud raskema haiguskuluga RA-patsientidele, ei pruugi samal ajavahemikul bioloogilist ravi saavate ja mittesaavate RA-patsientide TB-haigestumuse kõrvutamisel ravi ja raske haiguse tagajärjed olla eristatavad. RA-patsientide erinevate ajaperioodide TB-haigestumuse võrdlemisel võib bioloogilise ravi mõju jääda üldrahvastikus toimunud TB-haigestumuse vähenemise varju.

Üheks meetodiliseks lahenduseks on bioloogilise ravi kasutuselevõtu eelse ja järgse perioodi RA-patsientide standarditud TB-haigestumusmäära hindamine. Standarditud haigestumusmäär leitakse RA-valimis kirjeldatud TB-juhtude ning üldrahvastiku soo- ja vanusespetsiifiliste haigestumusnäitajate põhjal arvatud prognoositud TB-juhtude suhtena. Kuigi eri perioodide standarditud haigestumusmäärade võrdlus ei luba teha järeldusi BRi ja TB-haigestumuse muutuse põhjuslike seoste kohta, võimaldab see kirjeldada TB-haigestumuse erinevust bioloogilise ravi kasutuselevõtu eel ja järel, kaasates mõlemal võrreldaval perioodil erineva raskusastmega RA-patsiente, kohandatuna rahvastiku TB-haigestumuse muutustele.

RA-patsientide valim moodustati haigekassa andmebaasi põhjal. Administratiivsest andmekogust reumaatilise diagnoosi põhise valimi moodustamisel tuleb arvestada märkimisväärse „valepositiivsete” diagnooside osakaaluga. Varem on administratiivsetes andmetes kirjeldatud seost diagnoosi korrektsuse ning selle korduse ja diagnoosinud spetsialisti eriala vahel (17, 18). Seetõttu seati valimi koostamise tingimuseks, et vähemalt kahel korral on RA diagnoosi märkinud reumatoloog. Uuringu meetodiliseks puuduseks on haigestumise ja surmade läbi aset leidnud RA-patsientide valimi koosseisu muutuste mitteametamine. Uuringu tulemusi oleks mõjutanud erineva rahvastiku TB-haigestumusega soo- ja vanuserühmade osakaalude või RA kulu raskuse jaotuse märkimisväärne muutus. Siiski, sellise muutuse toimumine vaadeldud ajavahemikul on ebatõenäoline. RA-patsientide vanuseline jaotus arvatati 01.01.2008. aasta seisuga, et vähendada viga patsientide vanuserühmadesse määramisel.

Väikese TB-juhtude arvu tõttu on haigestumusmäärade hinnangute usaldusvahemikud laiad. Analüüsi tulemus (RA-patsientide standarditud TB-haigestumusmäär oli 2000.–2007. aastal 77% (95% uv 41–143)) viitab selgelt süstemaatilise erinevuse puudumisele (RA ja rahvastiku haigestumises statistiliselt oluline erinevus puudub). Samas, perioodil 2008–2016 lubab standarditud haigestumusmäära väärtusest 100% kõrgemale jääv 95% uv väita, et suure tõenäosusega on RA-patsientide hulgas tegu süstemaatiliselt suurema TB-haigestumusega.

Sarnaseid tulemusi on näidanud registripõhised uuringud ka teistes riikides. Suurbritannias võeti bioloogiline ravi kasutusele 10 aastat varem kui Eestis (1998) ja Briti bioloogilist ravi saavate RA-patsientide register asutati 2001. aastal (10). Briti registri uuringu põhjal kirjeldati bioloogilist ravi saavate patsientide hulgas TB-haigestumise vähenemist pärast 2005. aastat, mil juurutati latentse TB diagnoosimine ja ravi. Vaatamata kirjeldatud haigestumise vähenemisele on Suurbritannias TB risk bioloogilist ravi saavatel RA-patsientidel suurem kui üldrahvastikus (18). Rootsi registrite 2005. aastal avaldatud uurimuses kirjeldati TB-haigestumuse kuni 4kordset suurenemist TNF- α inhibiitorite kasutamisel võrreldes traditsiooniliste HMRide kasutamisega (20). 2017. aastal avaldati ülevaateuuring, kus analüüsiti 26 jälgimisuuringu tulemusi Ameerika, Euroopa ja Aasia riikide registritest. Kuna uuringud olid väga erinevad nii patsientide kui ka ravi osas, siis metaanalüüsi ei tehtud. Uuringus tõdeti, et bioloogilist ravi saavatel RA-patsientidel on suurem raskete infektsioonide risk ja suurem TB risk võrreldes traditsioonilist HMRi saavate patsientidega, kuid võrreldes vanemate uuringutega on uuemates uuringutes infektsioonide risk väiksem (21).

TB-haigestumuse suurenemine Eesti RA-patsientide hulgas perioodil 2008–2016 võib olla seotud sellega, et samal perioodil muutus RA ravistrateegia. RA ravi HMRiga alustatakse kohe pärast haiguse diagnoosimist, agressiivsemate haigusjuhtude korral kasutatakse erinevate HMRide kombinatsioone koos glükokortikoidhormoonidega. Ning kui bioloogiline ravi tuli 2007. aastal kasutusele, siis alguses said ravi kõige raskema kuluga RA-haiged. Nendel haigetel oli aastaid kestnud suure põletikulise aktiivsusega RA ja eelnevalt olid kasutusel olnud nii glükokortikoidhormoonid kui ka rohkem kui 3 erinevat traditsioonilist HMRi.

Üks võimalik TB-haigestumuse kasvu seletus on RA-patsientide tähelepanelikum jälgimine agressiivse ravi foonil ja TB paranenud diagnoosimine. Kättesaadavamaks on muutunud lisaks kopsude röntgenuuringule ka kompuutertomograafiline uuring, mis teeb diagnoosimise täpsemaks.

TNF- α inhibiitorid olid esimesed ning siiani kõige enam kasutatud bioloogilised ravimid. Võrreldes teiste hiljem kasutusele tulnud bioloogiliste ravimitega on TNF-

alfa inhibiitorite kasutamisega täheldatud TB-haigestumuse suuremat riski. Alates 2015. aastast on kasutusel TNF- α inhibiitorite biosimilarid, mis on aidanud kaasa RA bioloogilise ravi hinna langusele. See omakorda on võimaldanud ravida rohkem patsiente. Negatiivse poole pealt on biosimilaride kasutusele võtmine toonud kaasa TNF- α inhibiitorite osakaalu kasvu RA bioloogilises ravis ja seetõttu võib kasvada TB-haigestumise risk RA-haigete hulgas.

Käesoleva uuringu tulemused on liiga esialgsed, et teha reumatoidartriidipatsientide tuberkuloosiohu kohta pikaks perioodiks järeldusi. Edaspidi on vajalik registritel põhinev uuring pikema perioodi vältel nii bioloogilist ravi kui haigust modifitseerivaid ravimeid saavatel reumatoidartriidipatsientidel.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis before and after the introduction of biological treatment in Estonia: comparison of two periods

Karin Laas¹, Carmen Marianne Teär², Lea Pehme³, Piret Viiklepp⁴, Krista Fischer⁵, Marika Tammaru¹

Introduction. The use of biological treatment (BT) has improved the outcome of patients with rheumatoid arthritis (RA). The side-effects of BT include increased risk of infections and higher risk of tuberculosis (TB).

Objectives. To compare TB incidence in RA patients before and after the introduction of biological treatment in Estonia; to describe TB in RA patients treated with BT.

Methods. The ID codes of patients with RA diagnoses M05 and M06.0 between 2004–2017 were obtained from the Estonian Health Insurance Fund. These ID codes were used to link with the Estonian TB register. The Estonian TB register and Statistics Estonia were used to obtain information on TB incidence among the general population. TB incidence in RA patients was calculated

¹ Internal Medicine Clinic, East-Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia, ² student, Järveotsa Gymnasium, Tallinn, Estonia, ³ Lung Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia, ⁴ National Institute for Health Development, Tallinn, Estonia, ⁵ Institute of Mathematics and Statistics, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Karin Laas
karin.laas@itk.ee

Keywords: rheumatoid arthritis, tuberculosis, DMARDs (biologic), DMARDs (synthetic), tuberculosis incidence

for the periods 2000–2007 and 2008–2016. The age and gender standardised incidence ratio of TB for RA patients was calculated. RA patients with TB were linked with the Biological Treatment Register.

Results. The number of RA patients between 2004–2017 was 5040. The one-year incidence of TB among RA patients was 24.8 per 100 000 during 2000–2007 and 30.9 per 100 000 during 2008–2016. The standardised incidence ratio of TB for RA patients compared to general population was 77% (95%UV 41–143) during 2000–2007 and 200% (95%CI 118...338) during 2008–2016. Three RA patients treated with biologicals had TB.

Conclusions. In spite of the remarkable decline in TB incidence among the general population in Estonia, the incidence of TB among RA patients had increased from 2000–2007 to 2008–2016. During 2008–2016 the incidence of TB was higher among RA patients than in the general population. The increase of TB incidence among RA patients may be connected to the introduction of biologic treatment.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
2. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, 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.
3. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:353–63.
4. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. Vastu võetud 13.12.2018 nr 116 <https://www.riigiteataja.ee/akt/118122018014>.
5. 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;46:2287–93.

6. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122–7.
7. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: Mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148–55.
8. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, et al. The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor- α antagonist: a metaanalysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies. *J Rheumatol* 2015;42:2229–37.
9. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis* 2015;74:1212–7.
10. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2017.
11. Watson K, Symmons D, Griffiths I, Silman A. The British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2005;64:iv42–iv43.
12. Askling J, Fored CM, Geborek P, et al. Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA. *Ann Rheum Dis* 2006;65:707–12.
13. Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, et al. Changes in disease characteristics and response rates among patients in the United Kingdom starting anti-tumour necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis between 2001 and 2008. *Rheumatology* 2011;50:117–23.
14. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, et al. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1405–12.
15. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522–8.
16. Goletti D, Petrone L, Ippolito G, et al. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018;16:501–12.
17. Bernatsky S, Linehan T, Hanly JG. The accuracy of administrative data diagnoses of systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2011;38:1612–16.
18. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Accuracy of Canadian health administrative databases in identifying patients with rheumatoid arthritis: a validation study using the medical records of rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1582–91.
19. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, et al. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:997–1001.
20. Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986–92.
21. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1101–36.