

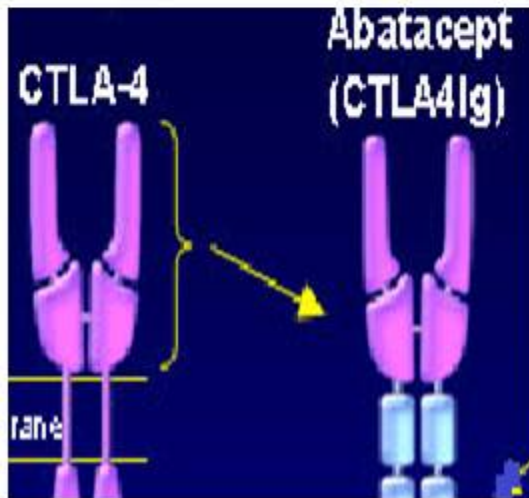
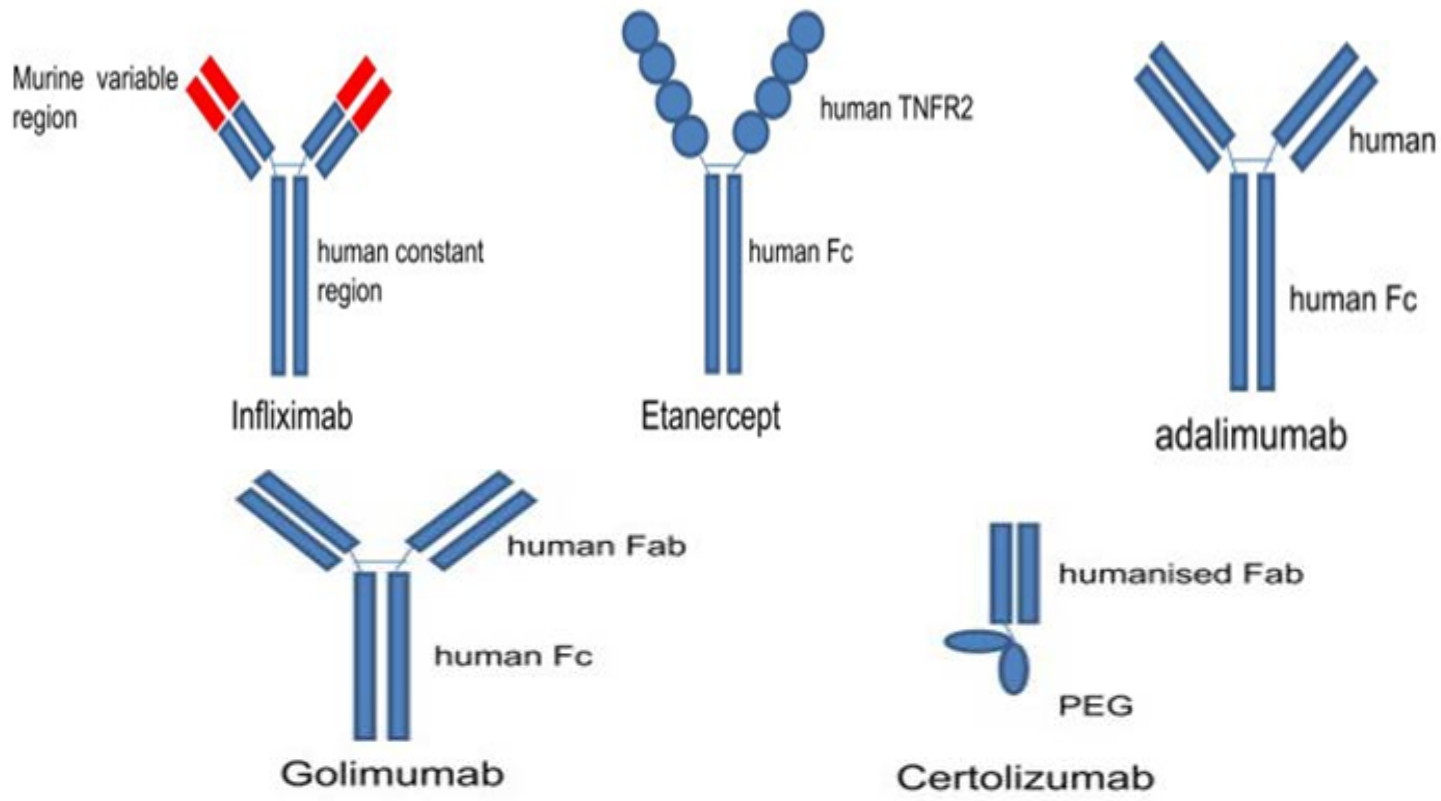
**ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ
ΑΝΤΙ-ΤΝF ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ
ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΑΠΟ ΤΑ ΕΥΡΩΠΑΪΚΑ
REGISTRIES**

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑΣ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΕΑΡΙΝΕΣ ΗΜΕΡΕΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΡΕΘΥΜΝΟ ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2015

ΔΟΜΗ ΟΜΙΛΙΑΣ

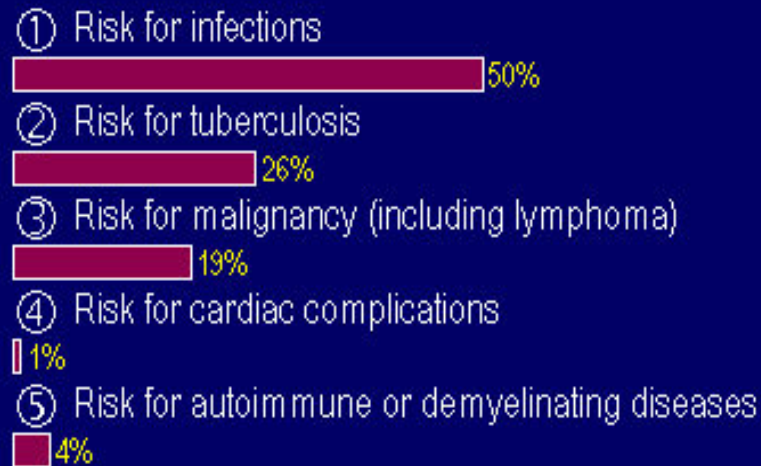
- Η σημασία των συστηματικών καταγραφών (registries)
- Λοιμώξεις
- Νεοπλασίες
- Καρδιαγγειακός κίνδυνος
- Συγκριτικά δεδομένα



Κίνδυνοι από τη χρήση των αντι-TNF

- ✓ Λοιμώξεις
- ✓ Λεμφώματα
- ✓ Νεοπλάσματα

What is the greatest medical concern you have about biologics?

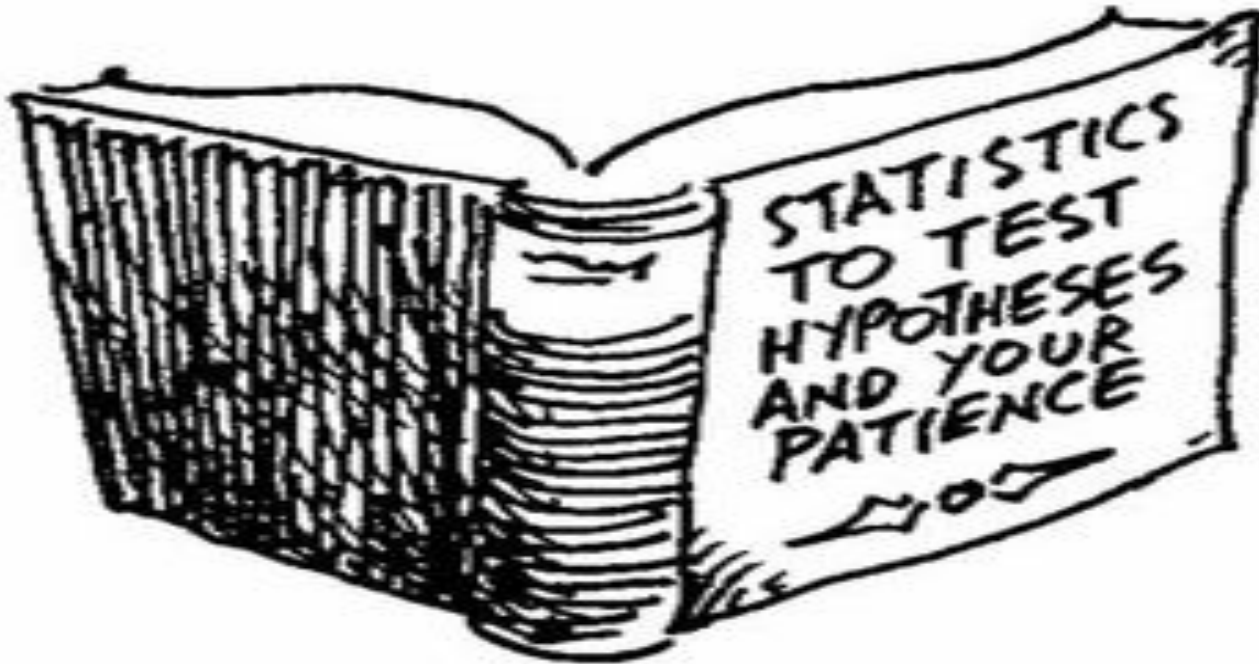


ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ (double-blinded randomized trials)

- Επιλεγμένοι πληθυσμοί ασθενών (λιγότερες συνοσηρότητες, ↑↑ ενεργότητα της νόσου)
- Σχετικά μικρός αριθμός συμμετεχόντων
- Μικρή διάρκεια παρακολούθησης (follow-up)

Ρευματοειδής αρθρίτιδα χρόνια νόσος
με μεγάλη διάρκεια θεραπείας (1% πληθυσμού)

POWER CALCULATIONS



nQuery Advisor - [STT0-1]

File Edit View Options Assistants Randomize Plot Window Help

Log-rank test of survival in two groups followed for fixed time, constant haz

	n	Power	3
Test significance level, α	0.050	0.050	
1 or 2 sided test?	2	2	
Group 1 proportion π_1 at time t	0.650	0.650	
Group 2 proportion π_2 at time t	0.500	0.500	
Hazard ratio, $h = \ln(\pi_1) / \ln(\pi_2)$	0.621	0.621	
Power (%)	90	90	
n per group	227	227	
Total number of events required, E	186	186	

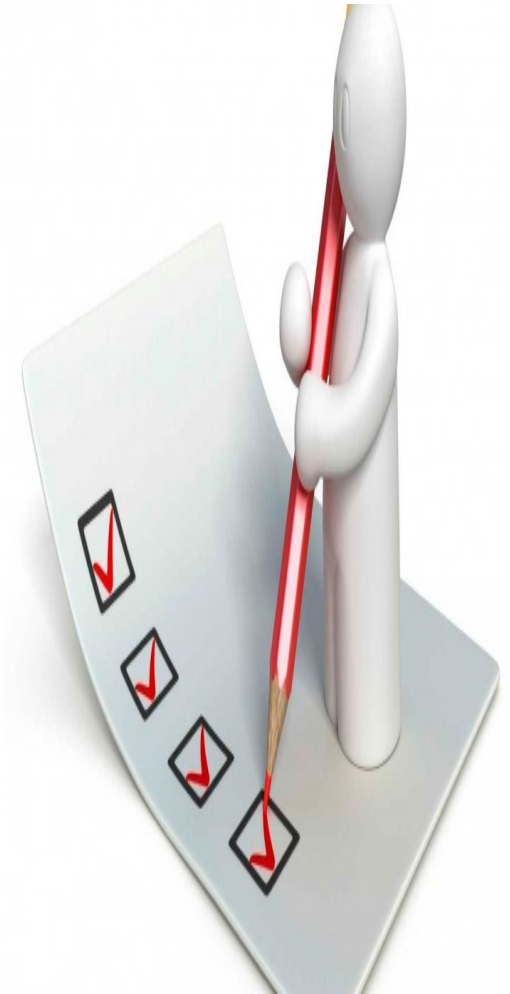
For Help, press F1 90.01829 Alt

$$\begin{aligned}n &= \frac{47}{(\log_e \text{OR})^2} \\ &= \frac{47}{(\log_e 3)^2} \\ &= \frac{47}{(1.207)^2} \doteq 39\end{aligned}$$

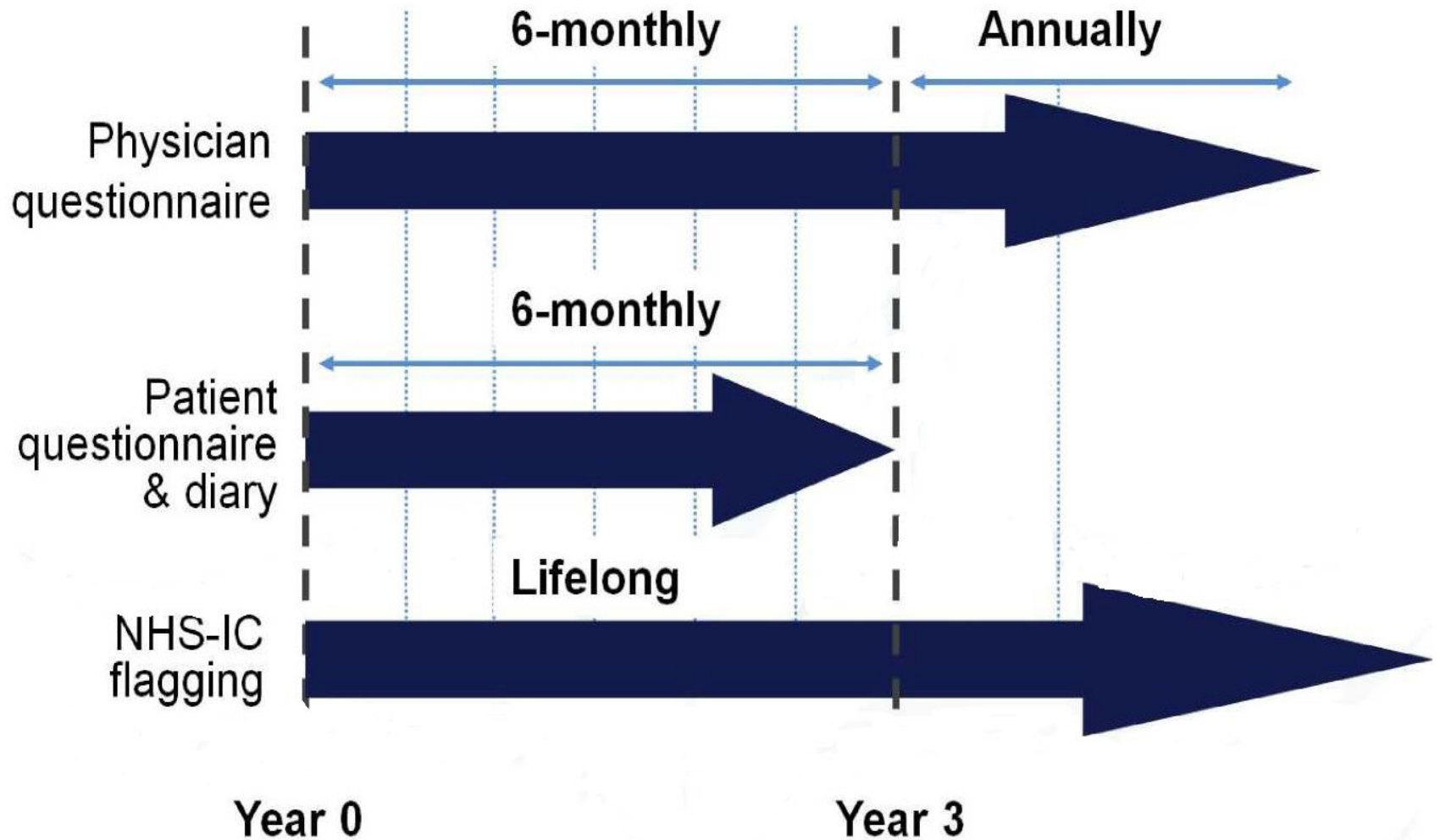
- Οι κλινικές μελέτες δεν είναι σε θέση να απαντήσουν εάν η θεραπεία με αναστολείς του TNF-α αυξάνει το κίνδυνο για λεμφώματα ή άλλες κακοήθειες
-απλά γιατί θα απαιτούνταν περίπου 15.000 – 20.000 χρόνια παρακολούθησης σε κάθε σκέλος της θεραπείας για να διαπιστωθεί αν αυξάνεται η συχνότητα ανάπτυξης καρκίνου...

ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ - REGISTRIES

- Συστηματική συλλογή κλινικών δεδομένων και παραμέτρων
- Λεπτομερής καταγραφή συγχητικών παραγόντων - confounders (δημογραφικά στοιχεία, ενεργότητα νόσου, συνοσυρότητες)
- Συνεχή παρακολούθηση (ιατρούς, νοσηλευτές, ελεγκτικούς μηχανισμούς)



BSR Biologies Register





Μελέτη της ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ των αντι-TNF
παραγόντων
και όχι της αποτελεσματικότητας

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

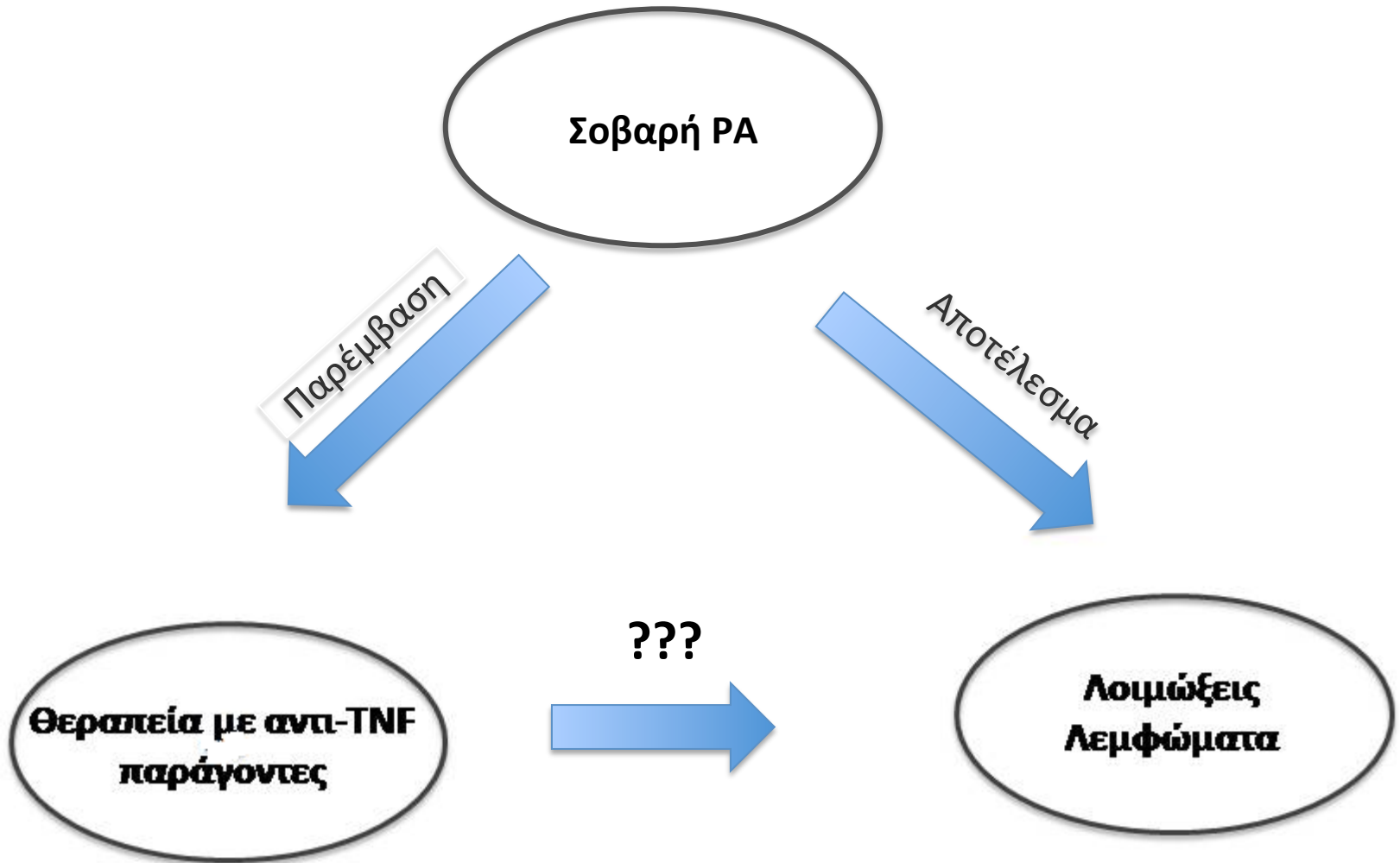
ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- 3-5% των ασθενών με RA εμφανίζουν σοβαρή λοίμωξη κάθε χρόνο
- 50% μεγαλύτερες πιθανότητες για σήψη
- Ανοσολογικές διαταραχές
- Συχνές επισκέψεις στο νοσοκομείο – χειρουργικές επεμβάσεις
- Ανοσοκατασταλτική αγωγή

BSRBR – Baseline characteristics

Characteristic	DMARD (n = 3598)	All TNF (n = 11 798)	P-value
Age, mean (s.d.), years	60 (12)	56 (12)	<0.001
Age, n (%), years			
<55	11 46 (32)	5206 (44)	<0.001
55–64	1162 (32)	3825 (32)	<0.001
65–74	926 (26)	2280 (19)	<0.001
≥75	364 (10)	487 (4)	<0.001
Gender, female (%)	2982 (72)	8777 (76)	<0.001
Current smoker, n (%)	847 (24)	2566 (22)	0.002
Ex-smoker, n (%)	1425 (40)	4486 (38)	0.002
Never smoker, n (%)	1308 (37)	4670 (40)	0.002
Diabetes, n (%)	234 (6.7)	675 (5.8)	0.045
COPD, n (%)	300 (8)	565 (5)	<0.001
Disease duration, median (IQR), years	6 (1–15)	11 (6–19)	<0.001
Baseline steroid use, n (%)	778 (23)	5127 (44)	<0.001
DAS-28, mean (s.d.)	5.1 (1.3)	6.6 (1.0)	<0.001
HAQ score, mean (s.d.)	1.5 (0.8)	2.0 (0.6)	<0.001

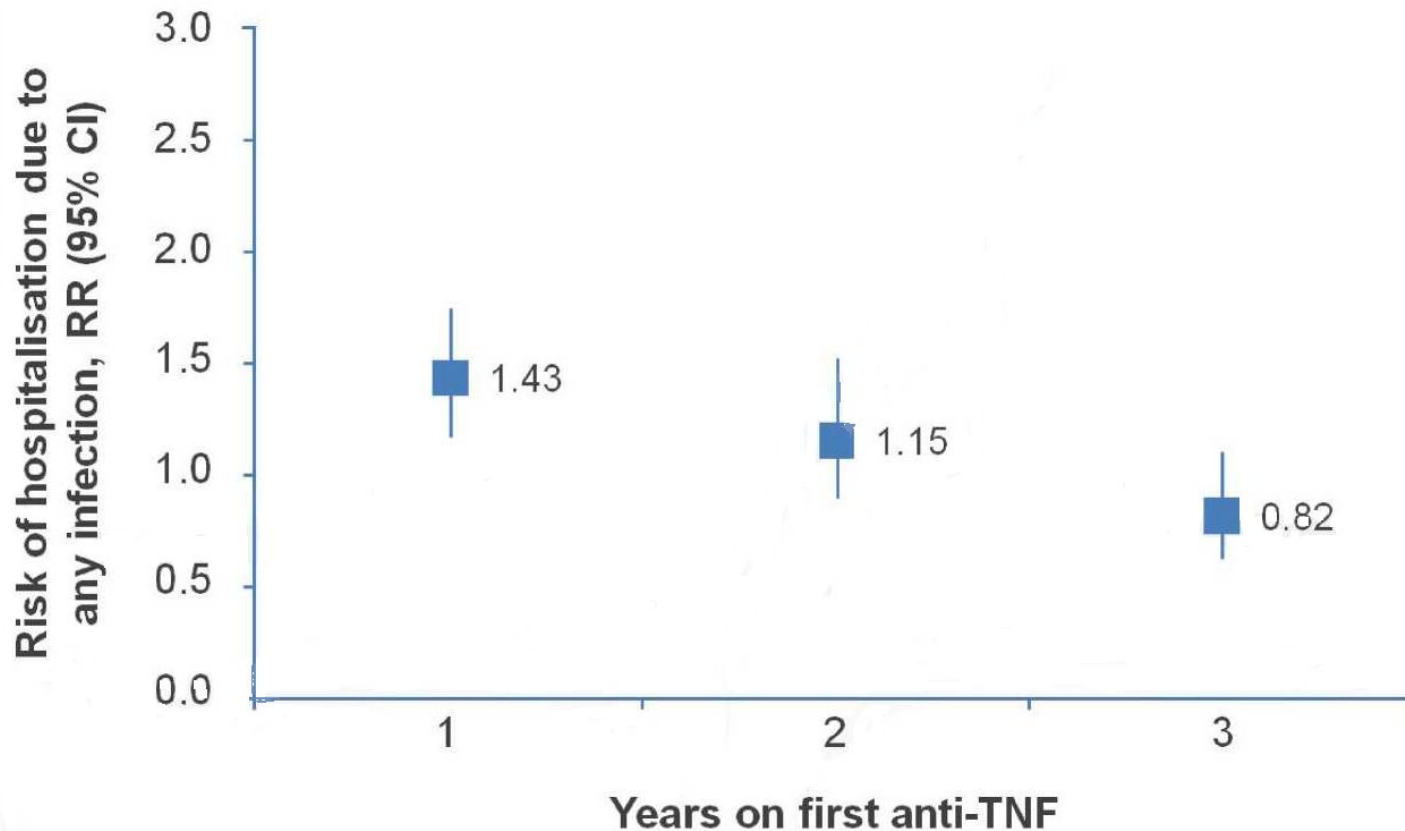
BIAS



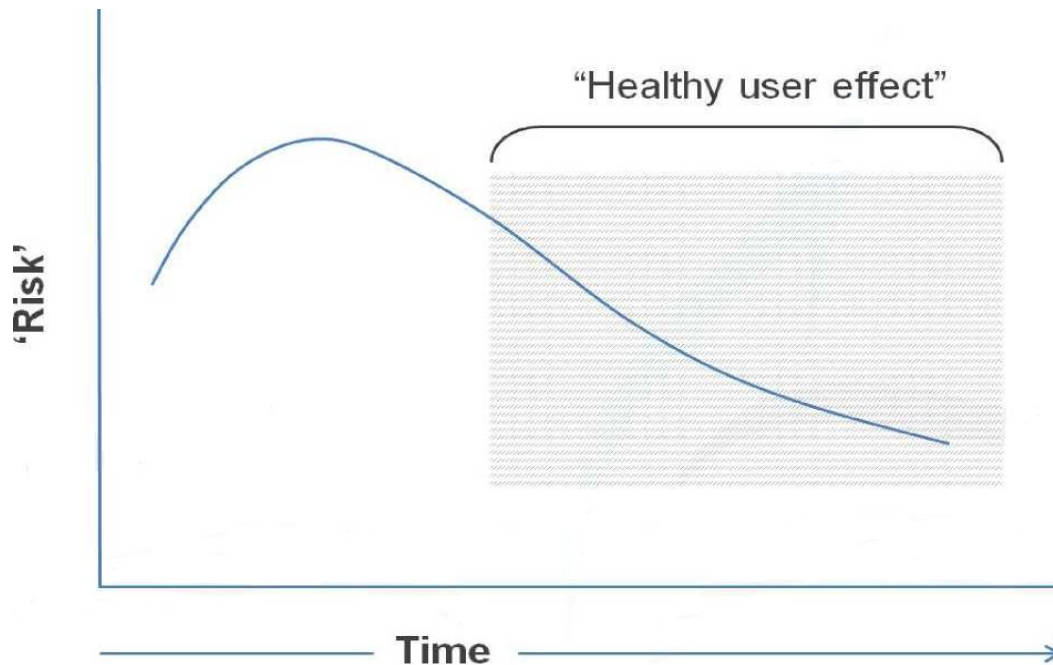
ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (BSRBR)

Results	nbDMARD	All TNF
Follow-up, pyrs	9259	36 230
Number of SIs	296	1512
Rate/1000 pyrs (95% CI)	32 (28, 36)	42 (40, 44)
Unadjusted HR	Ref.	1.5 (1.3, 1.7)
adjHR ^a (95% CI)	Ref.	1.2 (1.1, 1.5)
Follow-up, months		
0–6	Ref.	1.8 (1.2, 2.6)
6–12	Ref.	1.4 (0.9, 2.0)
12–24	Ref.	1.2 (0.8, 1.6)
24–36	Ref.	0.9 (0.6, 1.3)

Μεταβολή του κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων με την πάροδο του χρόνου (ARTIS data)



Μεταβολή του κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων με την πάροδο του χρόνου



- ✓ Οι ασθενείς που έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων μένουν σε θεραπεία
- ✓ Τα θετικά αποτελέσματα της θεραπείας βελτιώνουν τη λειτουργική κατάσταση και μειώνουν τη συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικών – κυρίως στεροειδών

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (HELLENIC REGISRTY)

Baseline Characteristics		Univariate	Multivariate	P
Age (per 10 years)		1.60 (1.36-1.88)	1.65 (1.37-2.00)	<0.0001
TJC (> versus ≤ 10)		1.85 (1.21-2.86)	1.86 (1.21-2.86)	<0.01
Glucocorticoid use	No use	1,00 (reference)	1,00 (reference)	
	≤ 35 mg/week	1.23 (0.77 – 1.97)	1.26 (0.73 – 2.19)	
	≥ 35 mg/week	1.60 (1.03-1.17)	1.83 (1.12-2.99)	<0.05
Anti-TNF agent used	INF	1,00 (reference)	1,00 (reference)	
	ADA	0.56 (0.37-0.85)	0.62 (0.38-1.00)	<0.05
	ETA	0.38 (0.22)	0.39 (0.21-0.72)	<0.01

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (RABBIT data)

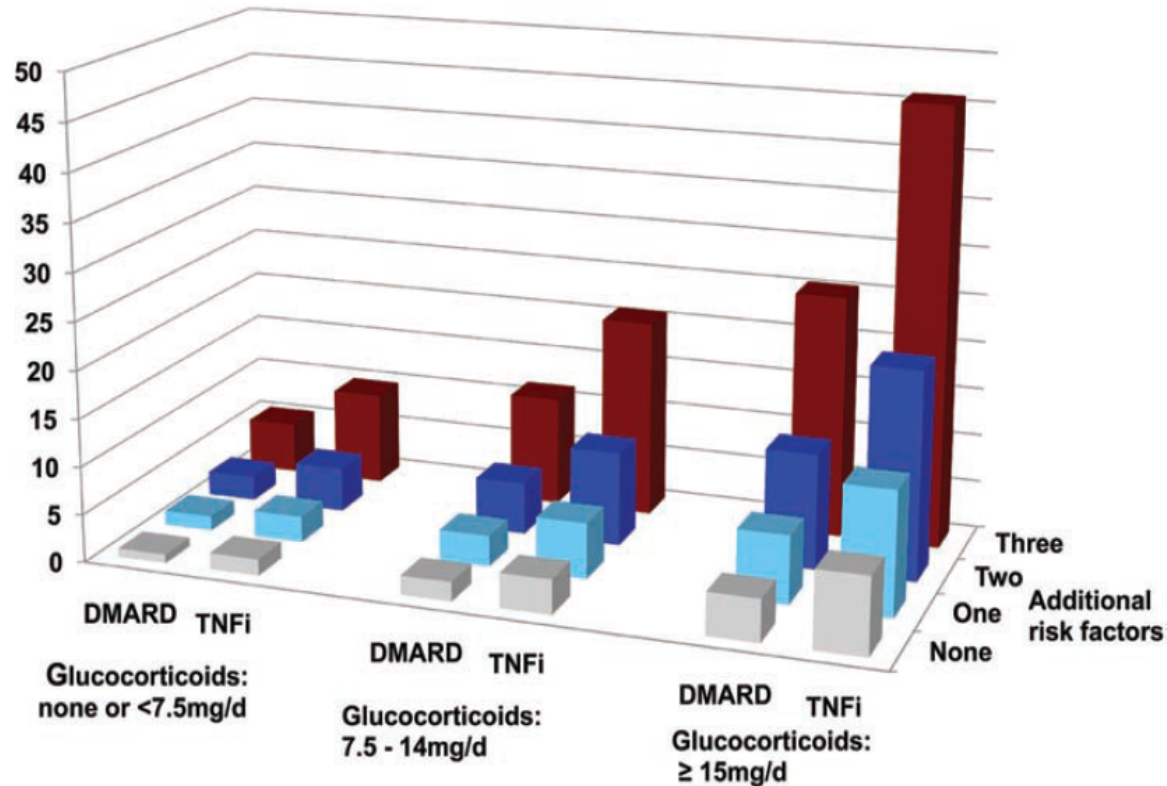


Figure 3 Estimated incidences of serious infections in 100 patients per year by treatment and risk profile. Additional risk factors are one or two of the following: age >60 years, chronic lung disease, chronic renal disease or high number of treatment failures; three risk factors: two of the above risk factors plus prior serious infections. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.

Risk of Herpes Zoster in Patients Receiving Anti-TNF- α in the Prospective French RATIO Registry

Journal of Investigative Dermatology (2012) 132, 726-729; doi:10.1038/jid.2011.1383; published online 24 November 2011

TO THE EDITOR

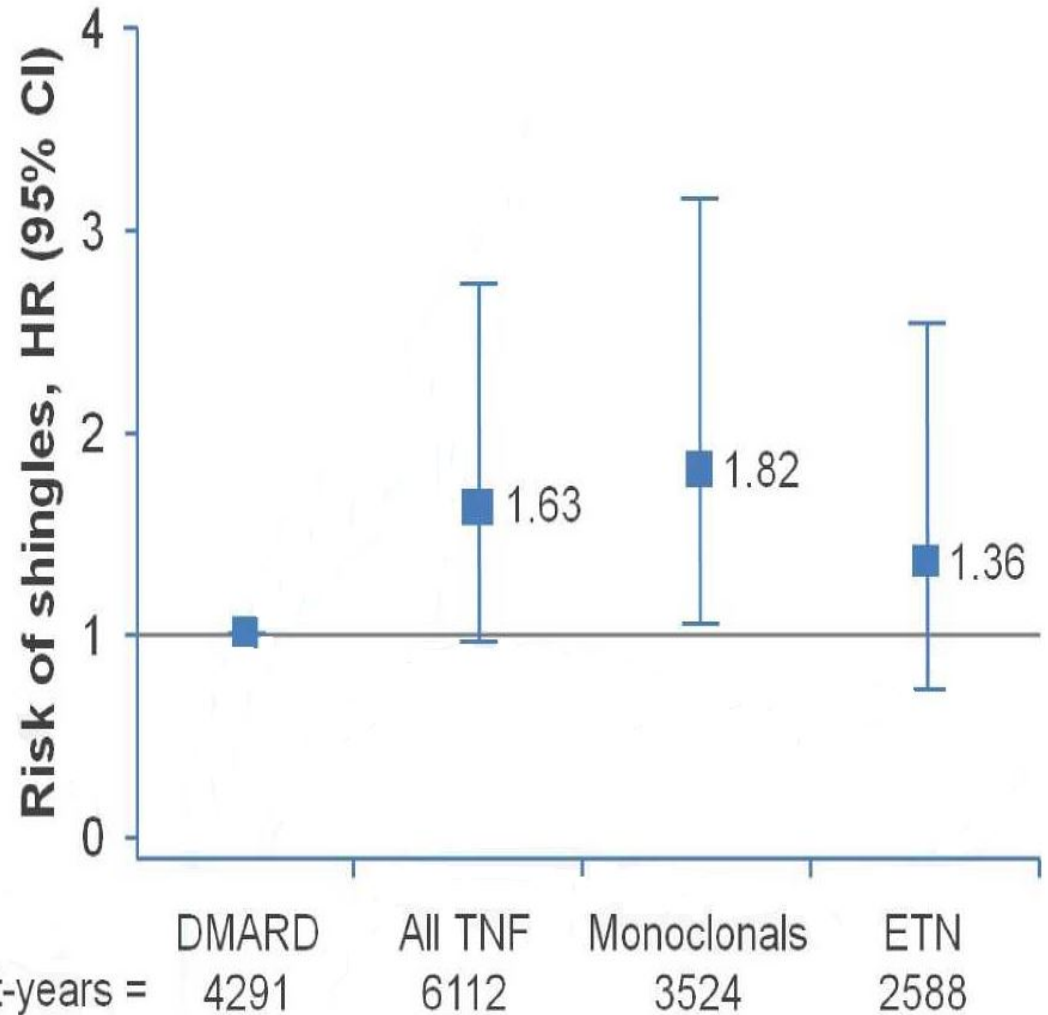
Anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) drugs (mAbs infliximab (IFX) and adalimumab (ADA), and soluble TNF- α receptor etanercept (ETA)) are used for rheumatoid arthritis (RA), spondyloarthropathies, psoriasis, Crohn's disease, and ulcerative colitis. These molecules increase the risk of various pathogens such as *Mycobacterium tuberculosis* (Flynn *et al.*, 1995; Tubach *et al.*, 2009) or trigger reactivation of varicella zoster virus (VZV) and subsequently herpes zoster (HZ). The Spanish registry showed more frequent hospitalizations because of VZV infection for patients receiving anti-TNF- α therapy than expected in the general population (García-Doval *et al.*, 2010), and the German registry demonstrated an increased risk of HZ and severe HZ as well (Strangfeld *et al.*, 2009). We aimed to identify the risk factors and describe the outcome of HZ for patients receiving TNF- α blockers for severe inflammatory conditions.

The French RATIO registry was designed to prospectively collect all cases of opportunistic infections in metropolitan France from 1 February 2004 to 31 January 2007 in patients who were receiving or had received anti-TNF- α treatment. This registry includes cases from clinicians, pharmacovigilance centers of the French agency of drugs (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), and companies commercializing anti-TNF- α therapy. The methodological details have been described elsewhere (Tubach *et al.*, 2005, 2009). A committee of three experts in opportunistic infections (OC, DS-C, and OL) reviewed detailed standardized case reports for all reported HZ cases. We conducted a case-control study to investigate the risk factors of HZ for patients receiving anti-TNF- α therapy. Cases were validated HZ cases being treated for a labeled indication, and controls were patients from centers involved in the RATIO registry who were being

treated with anti-TNF- α therapy (current treatment or stopped for <24 months) for a labeled indication and never exhibited HZ during the follow-up period. The control pool has been described elsewhere (Salmon-Ceron *et al.*, 2011). Four controls per case were matched by underlying inflammatory disease.

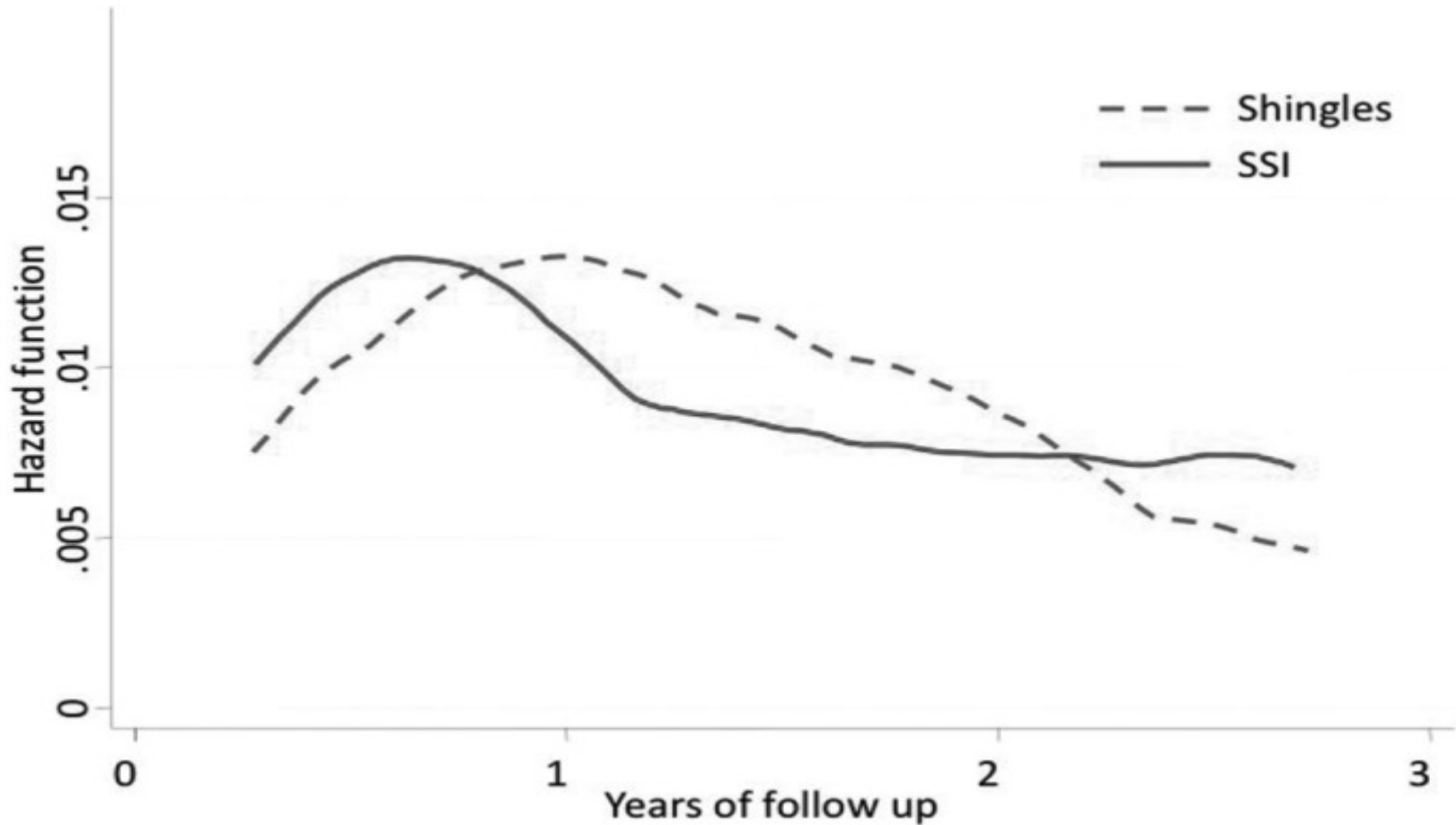
We validated 24 HZ cases (18 women, mean age 54.4 years, 79% receiving anti-TNF- α therapy for RA, median time from onset of last anti-TNF agent to HZ occurrence 11.5 years (interquartile range 4.2-24.3)). Clinical characteristics and outcomes are shown in Table 1. The last anti-TNF agent reviewed detailed standardized case reports was ADA, IFX, and ETA in 10 (14.7%), 9 (37.5%), and 5 (20.8%) cases, respectively. Eight cases, involving at least two distinct episodes, more than one dermatome, the central nervous system, or the eye, were considered severe HZ, as recently defined by the RATIO group (Salmon-Ceron *et al.*, 2011): one clinically symptomatic meningitis with positive local results on PCR, four multidermatomal locations, one secondary generalized and recurrent HZ, and three ophthalmic

Abbreviations: ADA, adalimumab; ETA, etanercept; HZ, herpes zoster; IFX, infliximab; RA, rheumatoid arthritis; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; VZV, varicella zoster virus

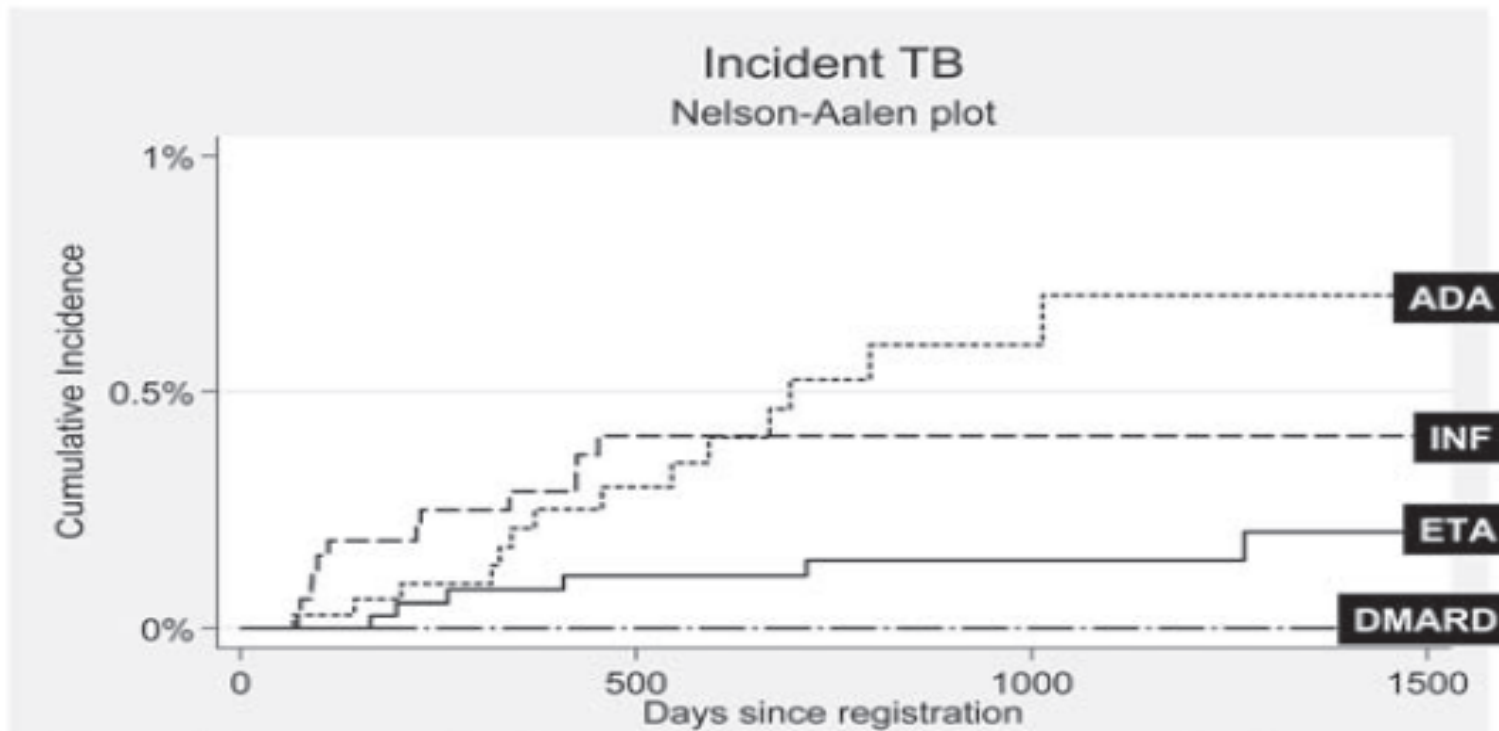


Strangfeld A *et al* JAMA 2009
Gallaway JB *et al* Ann Rheum Dis 2013

ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡΑΣ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

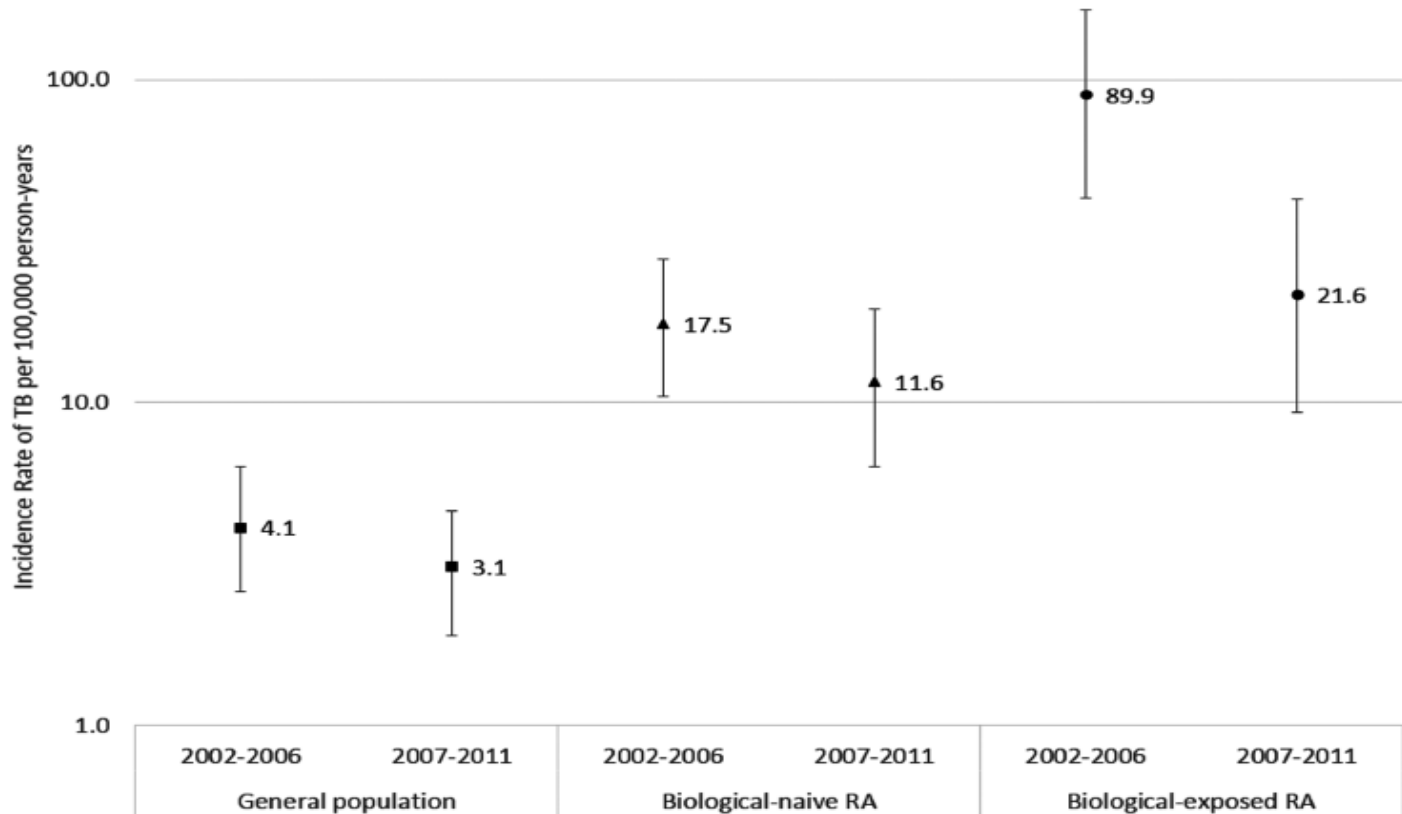


ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ - BSRBR data



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

ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ – ARTIS data



ΕΥΚΑΙΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας



Ενδοκυττάρια βακτήρια

- Άτυπη εκδήλωση μη κοινών παθογόνων

(Λιστέρια, Λεγεωνέλλα)

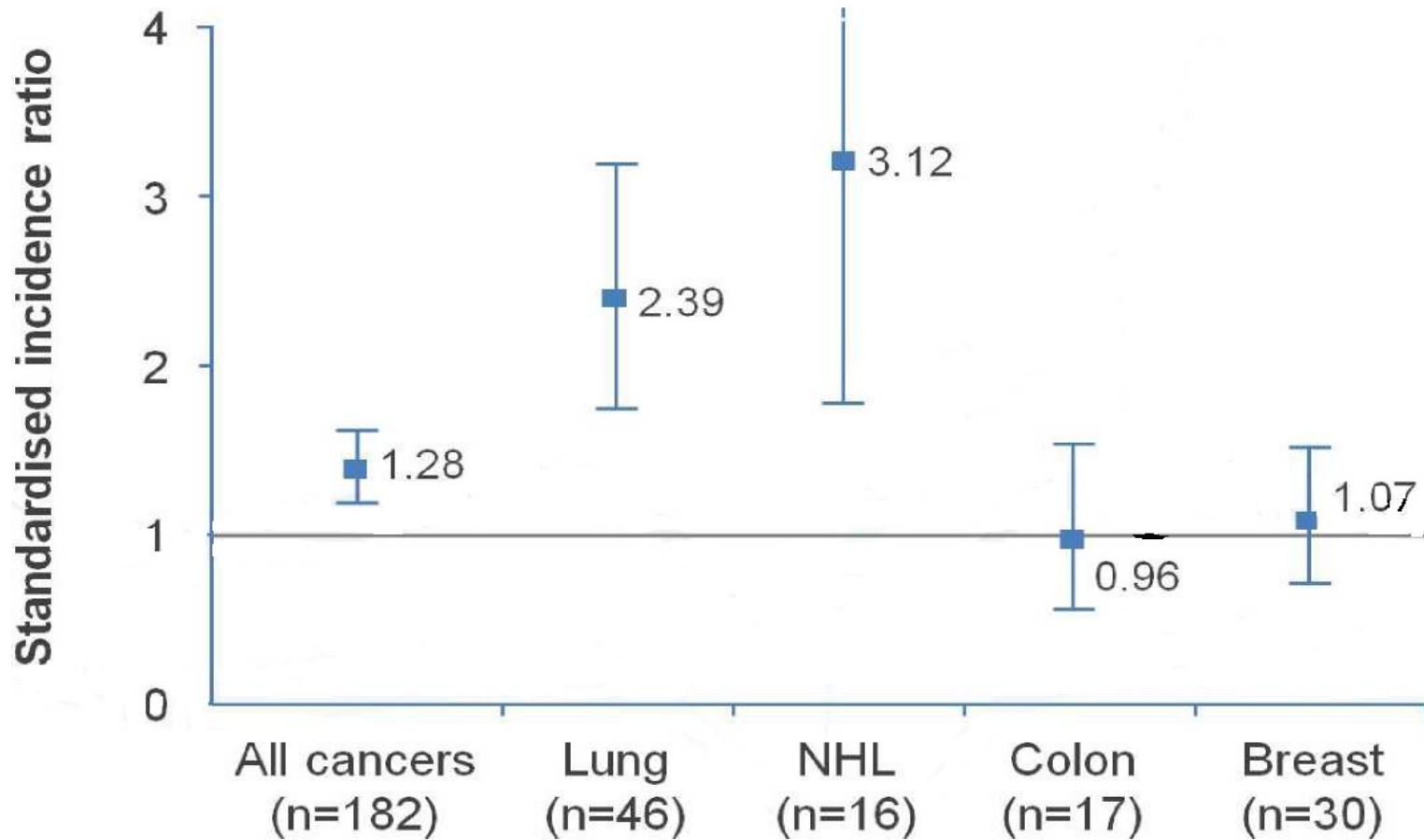
- Ασυνήθιστη κλινική εικόνα από κοινά βακτήρια - κυρίως ιούς (διάσπαρτη λοίμωξη από HSV, Herpes zoster)

ΕΥΚΑΙΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ (RATIO data)

- 10% συχνότερες στους ασθενείς υπό αντι-TNF
 - Επίπτωση 0.1%/ χρόνο
 - Στους ασθενείς με RA
 - ✓ πνευμονική προσβολή
 - ✓ δερματική προσβολή
- Ενδοκυττάρια βακτήρια
 - ✓ λεγεωνέλλα
 - ✓ λιστέρια
 - ✓ νοκάρδια
 - ✓ άτυπα μυκοβακτηρίδια
 - Μύκητες
 - ✓ PCP
 - ✓ Ασπέργιλλος
 - Ιοί
 - ✓ CMV
 - ✓ HSV
 - Παράσιτα
 - ✓ Λεισμάνια

ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

ΡΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ



AZATHIOPRINE
CYCLOPHOSPHAMIDE
CICLOSPORINE

ANTI-TNF ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Table 3 Comparison of risk of individual TNFi therapies with sDMARD therapy

	ETA N=4073	INF N=3457	ADA N=4327
Follow-up time (patient-years)	22 146	12 379	18 027
Follow-up per subject in years: median (IQR)	4.8 (2.5, 5.0)	3.9 (1.3, 5.0)	3.5 (2.0, 4.8)
Solid cancers	190	98	139
Incidence rate per 10 000 patient-years (95% CI)	86 (74 to 99)	79 (64 to 96)	77 (65 to 91)
Unadjusted HR (95% CI)*	0.74 (0.59 to 0.92)	0.68 (0.53 to 0.88)	0.67 (0.53 to 0.84)
Age and sex adjusted HR (95% CI)	1.00 (0.80 to 1.25)	0.87 (0.67 to 1.12)	0.84 (0.66 to 1.07)
PD-adjusted HR (95% CI)	0.89 (0.67 to 1.19)	0.81 (0.59 to 1.11)	0.79 (0.59 to 1.05)

*sDMARD was referent for regression analyses.

ADA, adalimumab; ETA, etanercept; INF, infliximab; PD, propensity score stratified into deciles; sDMARD, synthetic disease modifying antirheumatic drug; TNFi, tumour necrosis factor inhibitors.

ANTI-TNF ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

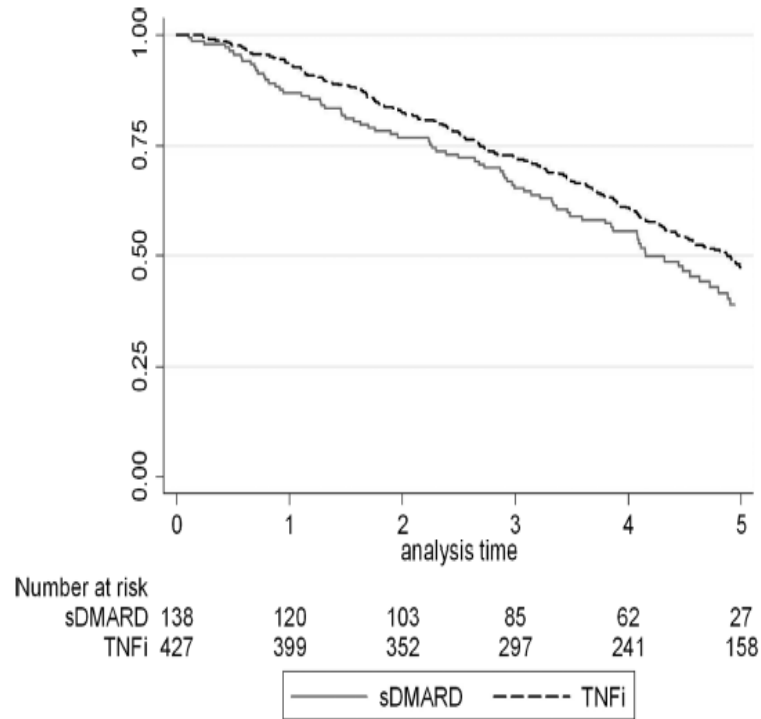
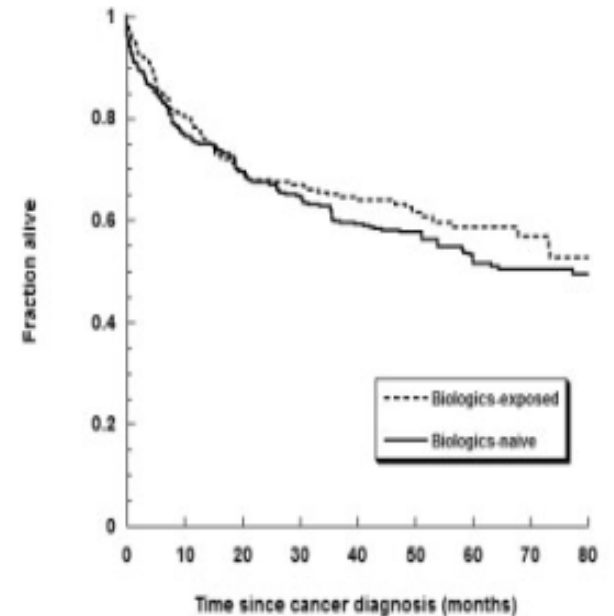
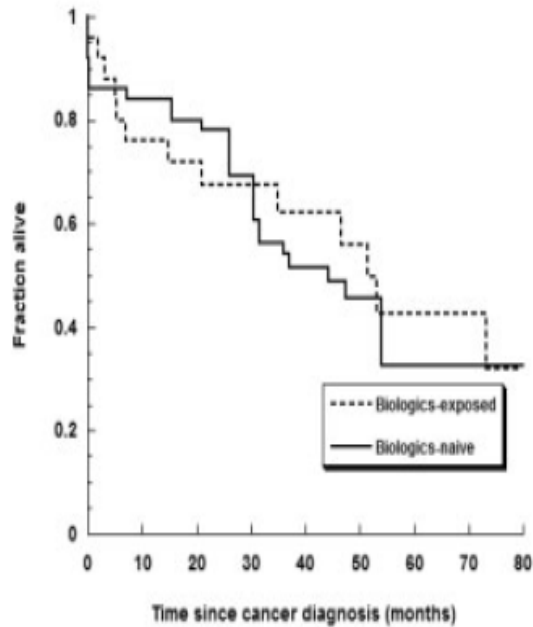


Figure 2 Kaplan-Meier survival curves for death following diagnosis with solid cancer in the BSRBR-RA. sDMARD, synthetic disease modifying antirheumatic drug; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.

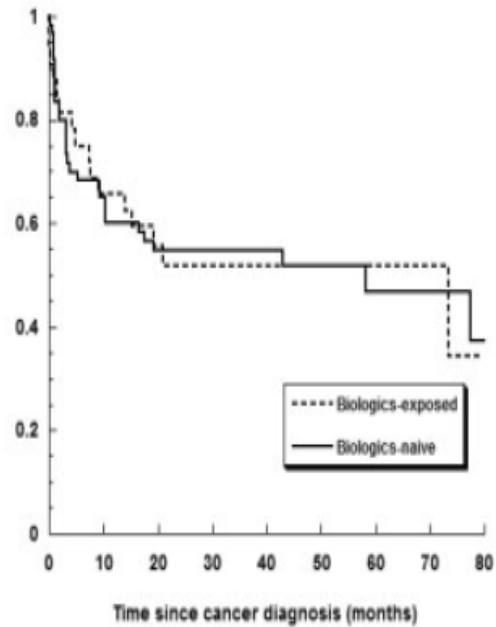


No. at risk		0	10	20	30	40	50	60	70	80
Biologics-exposed	302	173	89	38	11					
Biologics-naive	586	342	198	103	45					

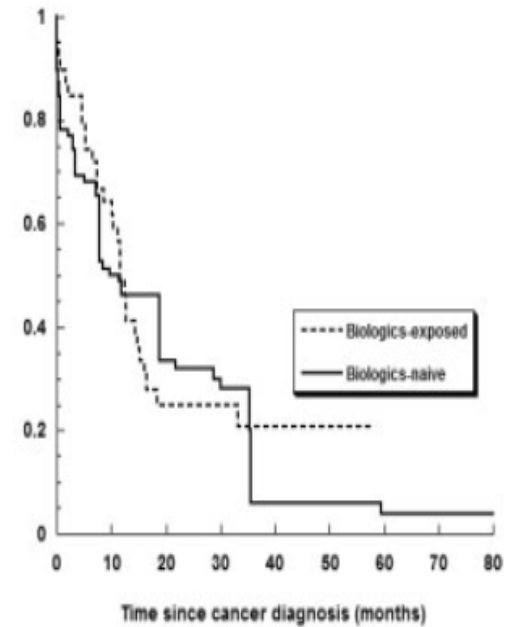
ANTI-TNF ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ



Lung cancer



Colorectal cancer



Hematological cancer

Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis

Xavier Mariette,¹ Marco Matucci-Cerinic,² Karel Pavelka,³ Peter Taylor,⁴ Ronald van Vollenhoven,⁵ Rebecca Heatley,⁶ Claire Walsh,⁶ Richard Lawson,⁶ Alan Reynolds,⁷ Paul Emery⁸

Ann Rheum Dis. 2011;70:1895-904

Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis

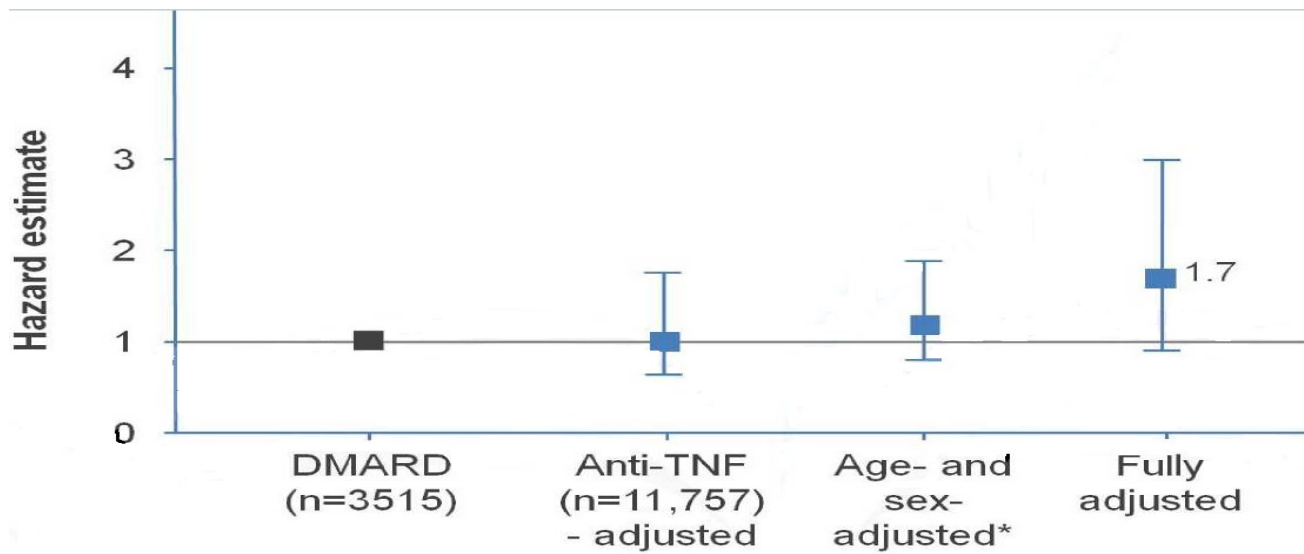
Sofia Ramiro,^{1,2} Cécile Gaujoux-Viala,³ Jackie L Nam,^{4,5} Josef S Smolen,^{6,7} Maya Buch,^{4,5} Laure Gossec,⁸ Désirée van der Heijde,⁹ Kevin Winthrop,¹⁰ Robert Landewé^{1,11}

Ann Rheum Dis. 2014;73:529-35.

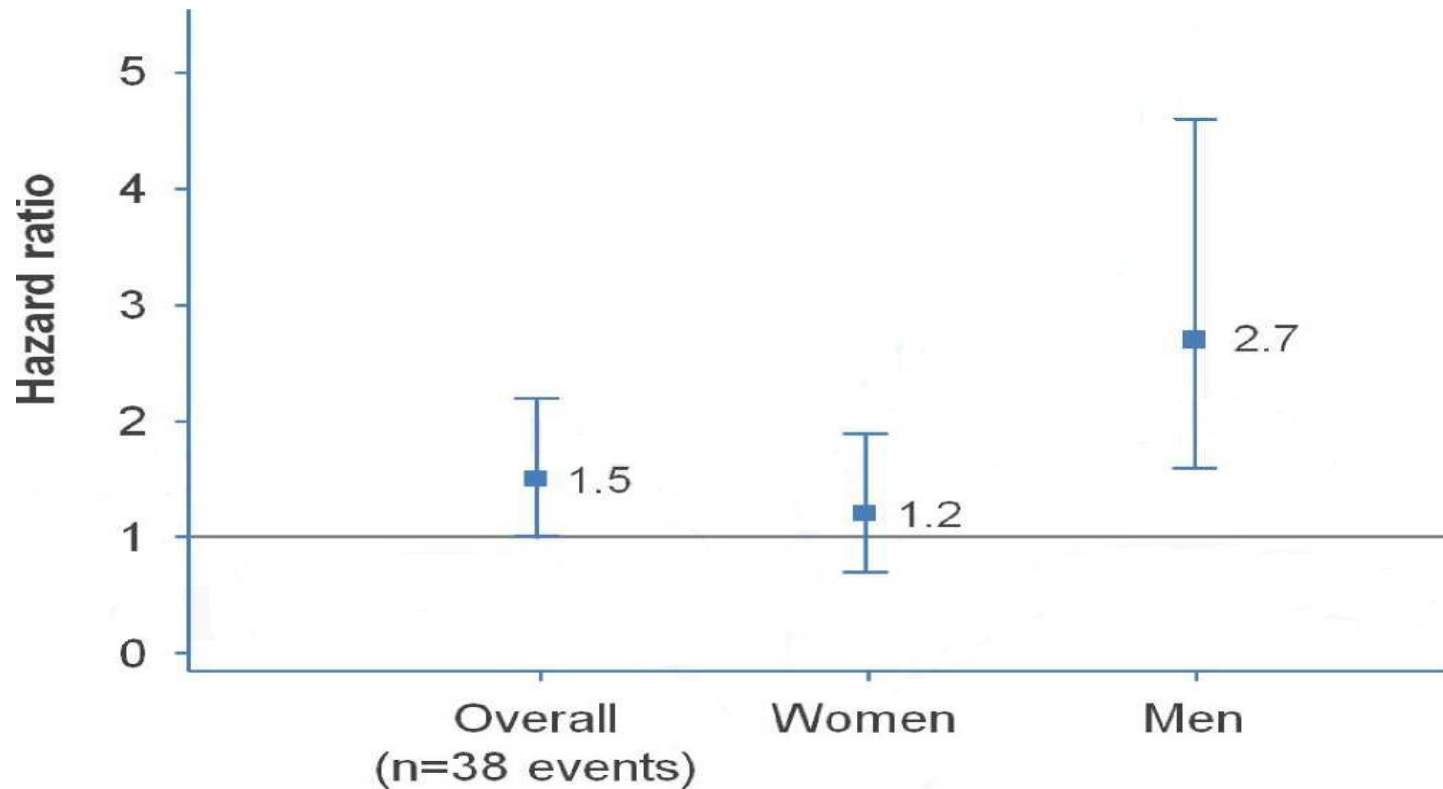
Basal cell carcinoma



Squamous cell carcinoma



Αντι-TNF - ΜΕΛΑΝΩΜΑ



ΚΑΡΔΙΑΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

- Καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα: 50% της πρόωρης θνητότητας στην ΡΑ
- Μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης
- Κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου: υποδιάγνωση και ανεπαρκής θεραπεία
- Επίδραση της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής στο ενδοθήλιο και τα αγγεία

ΑΝΤΙ-TNF ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Table 2. Incidence rates of verified first MI in DMARD-treated and anti-TNF α -treated patients*

	All patients		Male patients		Female patients	
	DMARD (n = 2,170)	Anti-TNF α (n = 8,659)	DMARD (n = 615)	Anti-TNF α (n = 2,072)	DMARD (n = 1,555)	Anti-TNF α (n = 6,587)
Person-years	2,893	13,233	831	3,199	2,062	10,034
No. of reported MIs	17	63	10	27	7	36
Rate of MIs per 1,000 person-years (95% CI)	5.9 (3.4–9.4)	4.8 (3.7–6.1)	12.0 (5.8–22.1)	8.4 (5.5–12.2)	3.4 (1.4–7.0)	3.6 (2.5–5.0)
Incidence rate ratio	Referent	0.81 (0.47–1.38)	Referent	0.70 (0.34–1.45)	Referent	1.06 (0.47–2.37)
Incidence rate ratio, adjusted for age and sex	Referent	1.13 (0.65–1.96)	Referent	0.92 (0.43–0.98)	Referent	1.39 (0.62–3.14)
Incidence rate ratio, multivariate analysis†	Referent	1.44 (0.56–3.67)	Referent	0.96 (0.26–3.55)	Referent	2.07 (0.62–6.88)

* 95% CI = 95% confidence interval (see Table 1 for other definitions).

† Adjusted for age, sex, disease severity, body mass index, social deprivation, smoking history, comorbidity, and baseline drug use.

ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΝΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΑΝΤΙ-TNF

Table 3. Incidence rates of verified first MI in nonresponders and responders to anti-TNF α treatment*

	Nonresponders (n = 1,638)	Responders (n = 5,877)
Person-years	1,815	9,886
No. of reported MIs	17	35
Rate of MIs per 1,000 person-years (95% CI)	9.4 (5.5–15.0)	3.5 (2.5–4.9)
Incidence rate ratio	Referent	0.38 (0.21–0.67)
Incidence rate ratio, adjusted for age and sex	Referent	0.38 (0.22–0.68)
Incidence rate ratio, multivariate analysis†	Referent	0.36 (0.19–0.69)
Incidence rate ratio by sex, multivariate analysis†		
Male patients	Referent	0.31 (0.12–0.81)
Female patients	Referent	0.46 (0.20–1.06)

* 95% CI = 95% confidence interval (see Table 1 for other definitions).

† Adjusted for age, sex, disease severity, body mass index, social deprivation, smoking history, comorbidity, and baseline drug use.

ANTI-TNF ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ (CORONA REGISTRY)

Table 3 Adjusted risk of composite* cardiovascular events by DMARD and steroid exposure

	Exposure periods (N)	HR	95% CI
TNF antagonists	4585	0.39	0.19 to 0.82
Methotrexate	4791	0.94	0.49 to 1.80
Other non-biological DMARDs	1724	Referent	–
Prednisone			
None	6689	Referent	–
<7.5 mg daily	3141	1.78	1.06 to 2.96
≥7.5 mg daily	1090	2.62	1.29 to 5.31

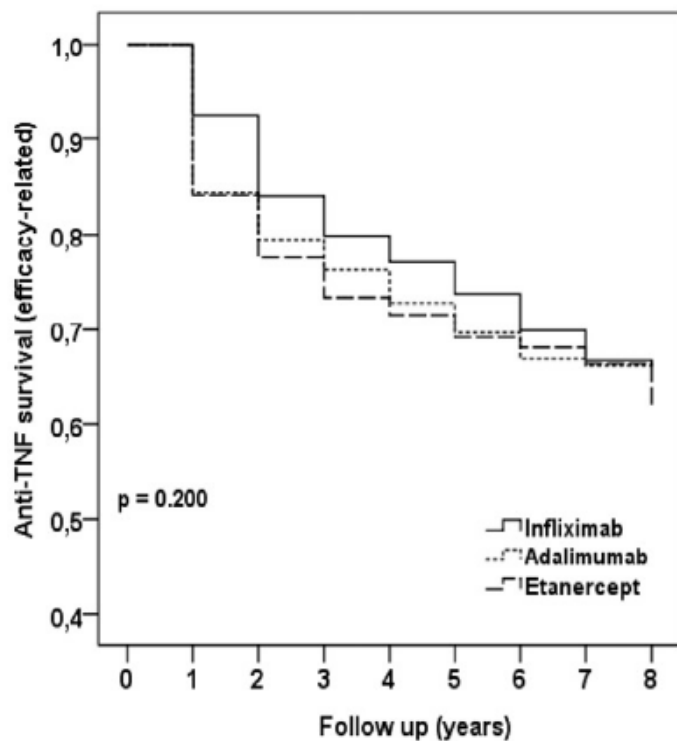
Adjusted for age, gender, smoking status, diabetes, hypertension, dyslipidemia, previous myocardial infarction (MI) or stroke and modified health assessment questionnaire score, aspirin use, naproxen use, non-selective non-steroidal anti-inflammatory drug use and cyclooxygenase-2 inhibitor use.

*Composite includes MI, transient ischaemic attack/stroke and cardiovascular-related deaths.

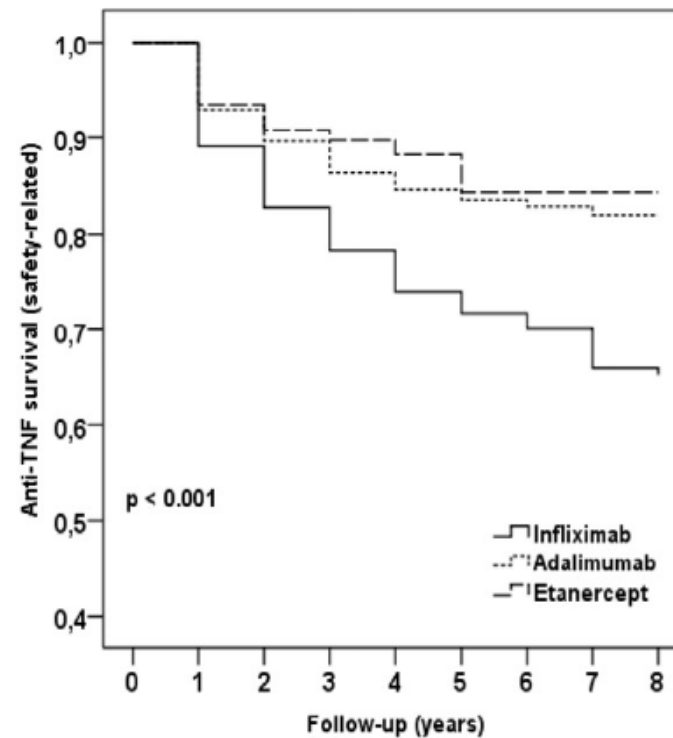
DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; TNF, tumour necrosis factor.

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ (HELLENIC REGISTRY)

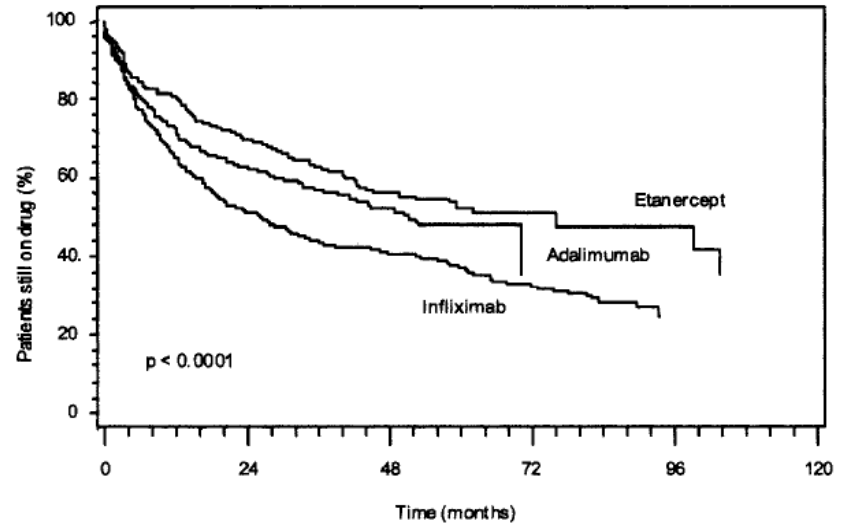
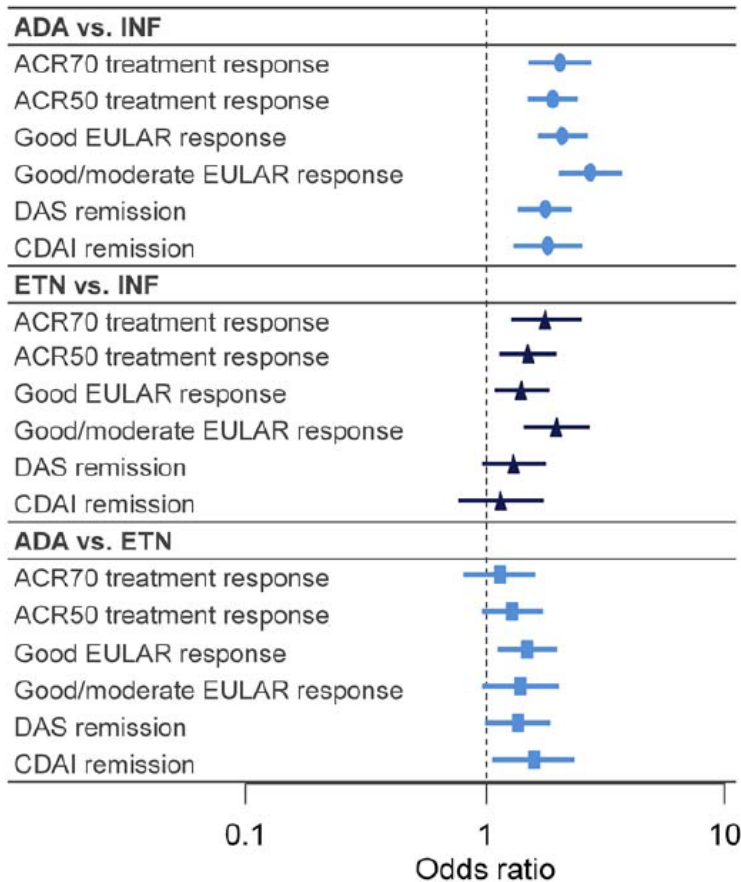


INF	560	348	221	154	87
ADA	435	270	177	107	43
ETA	302	185	101	54	3



Flouri I et al Semin Arthritis Rheum 2014

EULAR RESPONSE (DAMBIO data)



Withdrawn	Patients on drug					
185	517	230	108	17	8	Etanercept
282	675	307	98	1	—	Adalimumab
622	1134	424	205	78	6	Infliximab

Figure 3. Drug survival rate for each tumor necrosis factor α inhibitor. The number of withdrawals and the number of patients still receiving each drug at different time points are shown.

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

- ✓ δεν υπάρχουν διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των 3 αντι-TNF παραγόντων
- ✓ 70-80% των ασθενών παραμένουν σε θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες τους πρώτους 12 μήνες
- ✓ 40-50% των ασθενών συνεχίζουν θεραπεία μετά την πάροδο 5 ετών

Συνχορήγηση DMARDs (MTX) είναι σημαντικός παράγοντας για τη συνέχιση της θεραπείας

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Ο κίνδυνος σοβαρών – ευκαιριακών λοιμώξεων ↑↑ στους ασθενείς υπό αντι-TNF (έλεγχος, παρακολούθηση, εμβολιασμοί)
- η χορήγηση των αντι-TNF δεν έχει συνδεθεί με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου/ λεμφωμάτων στους ασθενείς με RA
- Ο συνδυασμός DMARDs και αντι-TNF αυξάνει το χρονικό διάστημα στο οποίο οι ασθενείς παραμένουν σε αγωγή με τον ίδιο παράγοντα.