

REUMATOLOGIA

EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL-ALFA (FNT- α) EN LA PATOGENESIS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE Y EL RIESGO DE TUBERCULOSIS CON INFLIXIMAB (UN AGENTE ANTI-FNT- α) (Revisión Bibliográfica)

Marta A. Vargas Salazar*

SUMMARY

Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) is a key regulator of inflammation and a crucial agent in granuloma formation. As such, the abnormal regulation of TNF- α function plays a major role in the development of chronic inflammatory diseases (i.e. Rheumatoid arthritis) and infections. Thus TNF- α -neutralizing therapies have demonstrated excellent clinical, biochemical and radiological improvements in the treatment of those diseases, but concerns over major adverse effects exist given the central role of TNF- α in the host defense, especially against tuberculosis (TB). There is a close temporal drug-effect relation

to develop TB when using these agents, especially with Infliximab, as demonstrated in a Meta-analysis. Guidelines proposing the screening of latent tuberculosis infection risk before initiation of Infliximab must be designed in every country according to the local epidemiology. With further research, a TNF- α -targeted drug with limited side effects including less interference with granuloma formation should be developed.

El Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α) es una citoquina pro-inflamatoria y de defensa del huésped, cuya producción exagerada lleva a enfermedades inflamatorias crónicas. De allí

que las drogas anti-FNT- α (éste artículo hará énfasis en Infliximab) reduzcan la actividad y secuelas de las mismas, pero puedan causar Tuberculosis.

FNT- α Y SU ROL EN EL PROCESO INFLAMATORIO Y EN ARTRITIS REUMATOIDE

El FNT- α fue nombrado así por su habilidad para destruir células tumorales y causar necrosis hemorrágica en tumores en ratones.⁶ Es producido principalmente por macrófagos en respuesta a daño tisular o infección.^{2, 9, 11, 28} Pertenece a una familia de ligandos que activan a una familia

* Médico y Cirujano General, Universidad de Costa Rica

correspondiente de receptores que inician señales para la proliferación celular y apoptosis, y que están en casi todas las células.^{2, 28, 33, 35, 36} El señalamiento intracelular mediado por FNT- α se da a través de interacciones con 2 de sus receptores ligados a células: el p55 y el p75. Estos forman dímeros en la superficie celular donde se unen a una molécula de FNT- α trimérica y así inician la transducción de señales.

³⁶ Existen 2 formas de FNT- α , una monomérica y otra trimérica, ésta última puede ser soluble o bien, un elemento transmembrana. La forma soluble se une a ambos receptores de FNT- α , mientras que la transmembrana envía señales sólo por medio del receptor p75.⁴⁶ El p55 media la señalización celular. El p75 media la proliferación de timocitos, la necrosis de la piel y la apoptosis de linfocitos T maduros activados. Una señalización exagerada mediada por estos receptores lleva a inflamación severa, daño tisular y choque cardiovascular; pero una producción de FNT- α lenta y continua lleva a inflamación crónica.² El FNT- α actúa a nivel celular y tisular. En el primero, contribuye con la adhesión de linfocitos y neutrófilos, la estimulación de leucocitos, entre otros. A nivel tisular, produce deterioro de proteoglicanos, daño articular, etc. Clínicamente esto se ve en la anorexia, pérdida de peso,

fiebre, hemorragia e inflamación.^{2, 7, 9, 28} El FNT- α se encuentra elevado en pacientes con Artritis Reumatoide (AR)⁴⁴. Junto a la IL-1³⁸ es una de las citoquinas que están más involucradas en la injuria articular, por ende, son posibles blancos terapéuticos.

AGENTES NEUTRALIZADORES DEL FNT- α DISPONIBLES EN LA ACTUALIDAD

1. Proteína Humana Soluble Receptora de Citoquinas: Etanercept (Enbrel®)

Proteína soluble de fusión dimérica que consiste de 2 receptores recombinantes de FNT- α tipo p75 fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana. Se usa en adultos con AR activa de moderada a severa, artritis psoriática y espondilitis anquilosante. En niños está aprobado en AR Juvenil.^{9, 17, 28, 37}

2. Anticuerpos Monoclonales contra Citoquinas:

a. Adalimumab (Humira®)

Anticuerpo monoclonal recombinante humano tipo IgG1 específico para el FNT- α humano. Se usa en adultos con AR activa de moderada a severa.^{17, 23, 37} El estudio ARMADA mostró que el grupo tratado con Adalimumab en comparación con placebo tuvo una mejoría significativa, rápida y sostenida en la actividad de la enfermedad.^{31, 47}

b. Infliximab (Remicade®)

Anticuerpo monoclonal IgG1 κ quimérico (ratón/humano) que se une a las formas soluble y transmembrana del FNT- α . Bloquea la función del FNT- α al inhibir la interacción de éste con su receptor. En los Estados Unidos (EE.UU.), está aprobado para adultos con actividad de moderada a severa tanto en AR como en enfermedad de Crohn y en Europa para espondilitis anquilosante.¹⁷ Se administra mediante infusión intravenosa (IV) corta de 2 horas usando una combinación de esquemas de dosis de carga (3-10 mg/Kg. en la semana 0, 2, 6) y uno de mantenimiento durante 4 ú 8 semanas. Su uso prolongado se asocia con el desarrollo de anticuerpos anti quiméricos humanos, por lo que éste fármaco se co-administra con MTX en pacientes con AR.^{31, 34, 36} En AR, Infliximab reduce la infiltración de células inflamatorias hacia las áreas inflamadas de la articulación; y la expresión de moléculas que median la adhesión celular, quimioatracción y degradación tisular.⁷ Normaliza los niveles séricos de IL-6 a las 24 horas de su uso.³⁹ Esta rápida caída en los niveles de citoquinas proinflamatorias explicaría la mejoría que muchos pacientes experimentan al poco tiempo de iniciada la terapia con Infliximab. Varios estudios lo comprueban. En el estudio BeSt, un ensayo clínico multicéntrico y randomizado,

508 pacientes con AR temprana fueron asignados a 1 de 4 estrategias de tratamiento: monoterapia con DMARD secuencial; combinación escalonada; combinación inicial con prednisona a altas dosis y combinación inicial con Infliximab. Hubo una mejoría clínica temprana y menor daño radiológico con los 2 últimos esquemas. No hubo diferencias significativas en cuanto a efectos adversos ni reportes de infecciones oportunistas entre los grupos.²¹

En el estudio ATTRACT, un ensayo clínico fase III, placebo controlado, doble ciego y randomizado de 30 semanas, 428 pacientes con AR activa con MTX continuo, fueron asignados a placebo ó Infliximab. En las semanas 4-8 hubo un mejoramiento clínico y una menor progresión radiológica del daño articular en el grupo recibiendo Infliximab, esto se mantuvo durante las 30 semanas. No hubo diferencias en el número de eventos adversos ni en el número de infecciones serias entre los grupos con y sin tratamiento. Sin embargo, 2 pacientes desarrollaron infecciones fatales (uno con tuberculosis diseminada multiresistente; otro con coccidioidomycosis) y fallecieron pese a tratamiento.³⁴ A la semana 54 y 102, Infliximab fue superior a MTX tanto clínica como radiológicamente.^{30, 31} Un estudio tipo placebo controlado,

randomizado, de 54 semanas incluyó 1049 pacientes con AR activa sin tratamiento previo con MTX ni con un anti-FNT- α que fueron asignados aleatoriamente a uno de 3 grupos de tratamiento: MTX y placebo; MTX y 3 mg/Kg. de Infliximab; MTX y 6 mg/Kg. de Infliximab. A la semana 54 hubo mayor mejoría clínica y funcional y una menor progresión radiológica en los grupos tratados con Infliximab. Se reportó una incidencia mayor de neumonía con Infliximab.⁴¹

EL FNT- α Y SU FUNCION EN LA DEFENSA DEL HUESPED CONTRA TUBERCULOSIS

Varios experimentos en modelos animales sustentan al FNT- α como una parte esencial en la formación del granuloma y en la resistencia contra *M. tuberculosis* por medio de 4 diferentes mecanismos descritos por Stenger:⁴²

a) Apoptosis: los macrófagos alveolares que son infectados con *M. tuberculosis* experimentan apoptosis, la cual es mediada por FNT- α e inhibida por micobacterias virulentas.^{1, 16, 42} Las micobacterias virulentas bloquean la apoptosis de los macrófagos que han infectado por medio de la producción de IL-10.

b) Maduración de células

dendríticas (CD): el FNT- α activa en las CD el programa de maduración que induce la migración y el patrón molecular requerido para activar las células T. Al estar en el pulmón y ser mejores células presentadoras de antígeno que los macrófagos alveolares, serían la primera defensa contra los bacilos inhalados.²³

c) Migración de leucocitos: el FNT- α induce el movimiento de leucocitos a través de su interacción con el endotelio vascular mediado por inducción del ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular tipo 1). Establece gradientes para quimoquinas que reclutan leucocitos y monocitos hacia los macrófagos infectados, éstos se activan y producen Intermediarios Reactivos del Nitrógeno (IRN), el mayor efector bactericida de micobacterias.^{3, 23}

d) Inducción de actividad antimicrobiana: el FNT- α se combina con la citoquina Interferón c derivado de células T e induce actividad antimicrobiana mediada por la inducción de IRN. Si esto fracasa durante la infección por TB, se producirán cantidades insuficientes de radicales del nitrógeno, fallando en el control de la enfermedad.^{8, 14, 23} El FNT- α destruye los bacilos a través de la Sintasa de Óxido Nítrico (iNOS); en ratones cuyo gen que codifica para el iNOS fue alterado, no

se generaron IRN y esto los hizo altamente susceptibles a la infección por *M. tuberculosis*.⁴

En el 2003, Ehlers analizó diferentes experimentos publicados previamente en modelos de ratones infectados con microbacterias y concluyó que en ratones carentes de FNT- α ó sus receptores hubo una formación retardada del granuloma, desorganización, infiltración celular difusa y fracaso en el desarrollo del mismo.¹¹

**SEGÚN LA EVIDENCIA,
¿HAY RIESGO DE
DESARROLLAR
TUBERCULOSIS CON
INFLIXIMAB?**

Las conclusiones de los diferentes estudios en cuanto al riesgo de infección asociado a las drogas anti-FNT- α son variables. Unos no reportan casos de infecciones oportunistas²¹; otros dicen que el riesgo es similar (al del grupo placebo)^{31,34}; algunos mencionan que el riesgo no está claro¹³; o que es “extremadamente bajo”¹⁷ Mientras que otros ensayos demostraron infecciones fatales (diseminadas, oportunistas) en los grupos tratados con Infliximab.³⁴ Desde su aprobación en 1998³¹ y hasta el 2001, Keane *et al* analizaron 70 reportes de casos de pacientes con enfermedades reumatológicas que desarrollaron TB (40 tenían enfermedad extrapulmonar) después de recibir

Infliximab durante una media de 12 semanas. Concluyeron que esta asociación “no es coincidencia y hay una estrecha conexión temporal droga-efecto.” Mencionaron la posibilidad de que se tratara de casos latentes de TB. La tasa de infección fue mayor en los grupos tratados con Infliximab que con otros anti-FNT- α ,²⁵ tal vez debido a diferencias farmacológicas.^{26, 29, 46} De los 70 pacientes, 12 murieron, 4 debido a la infección.^{12, 15} Ese año Keane reportó 117 casos de TB con el uso de Infliximab.²⁴ En el 2002, Wallis *et al* identificaron 106 casos de TB al emplear Infliximab y demostraron igualmente una cercana asociación temporal droga-efecto.⁴⁵

En EE.UU. hay una tasa anual de 6.2/100000 casos de TB en pacientes con AR no tratados con Infliximab y de 52.2 en los que si lo están.^{26, 48} Es similar a la tasa de 54/100000 individuos dada por Wallis *et al*.⁴⁵ Al desconocer el número de casos no reportados, en EE.UU se estimó que la tasa de TB reportada a la FDA durante el primer año del uso de Infliximab fue de 41/100000 pacientes con AR.⁴⁰ Se desconoce si el riesgo es mayor con uno u otro de los agentes ya que “las conclusiones son limitadas por diferencias metodológicas entre los estudios”^{20, 26, 45} Hay reportes del riesgo de desarrollar TB con Infliximab en Canadá²⁰, España²², Portugal¹⁸, Holanda¹⁰, Suiza²⁷, Alemania

³², Grecia⁴⁰. Varios han sugerido que estos casos pueden deberse a la reactivación de una infección latente de TB;^{24, 25} dando lugar a diferentes guías para tamizar y pre-tratar pacientes en los que se sospeche TB latente antes de prescribir agentes anti-FNT- α y tratar a aquellos con enfermedad activa durante la terapia.^{10, 12, 20, 22,}²⁶ Para algunos, las guías han sido exitosas^{10, 22}, para otros no.^{18, 40} Por ello, debe aclararse al paciente que una prevención completa no es posible.^{26, 40} Además, hay reportes de casos afirmando que la TB que aparece post-inicio de un anti-FNT- α es refractaria ó responde menos al tratamiento^{18, 19, 43}

Pese a la gran cantidad de estudios que existen, no todos ellos son confiables. Esto concluyó una reciente Revisión Sistemática y un Meta-análisis que afirma que “las dificultades que generalmente emergen de los análisis y la interpretación de escasos datos de eventos adversos derivados de estudios controlados randomizados... dejan a libre interpretación si los eventos están asociados con el agente terapéutico o con la enfermedad en sí misma.” Se incluyeron estudios randomizados, placebo controlado, de los 2 anticuerpos anti-FNT- α autorizados (Infliximab y Adalimumab) empleados por 12 semanas o más en pacientes con AR. De las 144 publicaciones

potencialmente relevantes, 129 fueron excluidas por no ser un estudio controlado randomizado, falta de grupo control, inhibición del FNT- α con moléculas diferentes a anticuerpos, y pacientes sin AR. De las 15 publicaciones restantes, 6 no fueron elegibles debido a una inadecuada duración del tratamiento, criterios de inclusión/exclusión diferentes entre los grupos de tratamiento y falta de grupo control. Sólo 9 investigaciones cumplieron los criterios de inclusión, para un total de 3493 pacientes en terapia con anticuerpos anti-FNT- α y 1512 pacientes con placebo. Hubo infecciones serias en 126 pacientes en los grupos tratados (88 con Infliximab) y 26 en los controles. El riesgo en los pacientes tratados estuvo incrementado en comparación con placebo (Odds Ratio, 2.0; IC 95%, 1.3-3.1). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con altas dosis de tratamiento respecto a aquellos con bajas dosis.⁵

RESUMEN

El factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) es un regulador clave de la inflamación y un agente crucial en la formación del granuloma. Como tal, una regulación anormal de la función del FNT- α juega un rol importante en el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas (i.e. Artritis Reumatoide)

e infecciones. De allí que las terapias neutralizadoras del FNT- α hayan demostrado una excelente mejoría clínica, bioquímica y radiológica en el tratamiento de las mismas. Sin embargo, la preocupación existe en cuanto a la presencia de mayores efectos adversos dado el papel central que juega el FNT- α en la defensa del huésped, especialmente contra tuberculosis (TB). Hay una estrecha relación temporal droga-efecto para desarrollar TB al usar estos agentes, especialmente con Infliximab, como se demostró en un Meta-análisis. Las guías que propongan el tamizaje del riesgo de infección por tuberculosis latente antes del inicio de Infliximab deben ser diseñadas en cada país tomando en cuenta la epidemiología local. Con investigaciones adicionales, una droga cuyo blanco terapéutico sea el FNT- α con efectos adversos limitados, incluyendo una menor interferencia con la formación del granuloma, debe ser desarrollada.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su apoyo incondicional durante mi vida y carrera. A mis amigos/colegas, por hacer de la UCR mi segundo hogar. A mi amiga la Dra. Zuellig, entre muchas cosas porque sin su ayuda la versión original de este artículo en inglés no hubiera sido posible.

BIBLIOGRAFIA

1. Balcewicz-Sablinska M., Keane J, Kornfeld H, Remold H. Pathogenic Mycobacterium tuberculosis evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting in inactivation of TNF- α . *J Immunol*. 1998; 161:2636-41
2. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996;334:1717-25.
3. Bean AG, Roach DR, Briscoe H, France MP, Korner H, Sedgwick JD, et al. Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol Mycobacterium tuberculosis infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol* 1999;162:3504-11.
4. Bekker LG, Freeman S, Murray PJ, Ryffel B, Kaplan G. TNF-alpha controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways. *J Immunol* 2001;166:6728-34.
5. Bongartz T, Sutton A, Sweeting M, Buchan I, Matteson E, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in Rheumatoid Arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic Review and Meta-analysis of rare harmful effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA*, 2006; 2275-2285, E1.
6. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72:3666-70.
7. Centocor I. Remicade (infliximab). Medication Guide approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised October 2006
8. Chan J, Xing Y, Magliozzo RS, Bloom BR. Killing of virulent Mycobacterium tuberculosis by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. *J Exp Med* 1992;175:1111-22.
9. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.

10. Den Broeder A, Vonkeman H, Creemers M, De Jong E, Van de Laar M. Characteristics of tuberculosis during anti-TNF treatment in RA patients in the Netherlands and influence of pre-treatment screening and treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005;64(Suppl 3):253
11. Ehlers S. Role of tumor necrosis factor (TNF) in host defense against tuberculosis: implications for immunotherapies targeting TNF. *Ann Rheum Dis* 2003;62 Suppl 2:ii37-42.
12. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3013-22.
13. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1105-10. (Abstract)
14. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995;2:561-72.
15. Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Safety update on TNF- α antagonists: Infliximab and etanercept. August 17, 2001.
16. Fratazzi C, Arbeit RD, Carini C, Balcewicz-Sablinska MK, Keane J, Kornfeld H, et al. Macrophage apoptosis in mycobacterial infections. *J Leukoc Biol* 1999;66:763-4.
17. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(Suppl 2):ii2-ii12.
18. G.E.A.R. Rheumatoid Arthritis Study Group. Tuberculosis in patients treated with anti-TNF-alpha therapy: the Portuguese experience. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006;65(Suppl 2):498
19. Garcia Vidal C, Rodriguez Fernandez S, Martinez Lacasa J, Salavert M, Vidal R, Rodriguez Carballeira M, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:756-9
20. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55.
21. Goekoop-Ruiterman YP, Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381-3390.
22. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arth Rheum* 2003;48:2122-7.
23. Haraoui B. Differentiating the efficacy of the tumor necrosis factor inhibitors. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(5) (suppl 1):7-11.
24. Keane J, Gershon S, Braun M. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med* 2002;346:623-6.
25. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
26. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology* 2005; 44: 714-720.
27. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:617-621.
28. Krueger G, Callis K. Potential of Tumor Necrosis Factor inhibitors in Psoriasis and Psoriatic arthritis. *Arch Dermatol.* 2004;140:218-225
29. Ledinghan J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF- α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology* 2005;44:157-63.
30. Lipsky P, van der Heijde D, St. Clair W, et al. 102-wk clinical and radiologic results from the ATTRACT trial: a 2 year, randomized, controlled, phase 3 trial of infliximab (Remicade®) in patients with active RA despite MTX. *Arthritis Rheum* 2000;43:(Abstract)S269.
31. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-1602.
32. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3403-3412.
33. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001;104:487-501.
34. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. (for the ATTRACT Study Group). *Lancet* 1999;354:1932-39.
35. Mauri DN, Ebner R, Montgomery RI, Kochel KD, Cheung TC, Yu GL, et al. LIGHT, a new member of the TNF superfamily, and lymphotoxin α are ligands for herpesvirus entry mediator. *Immunity* 1998;8:21-30.
36. Mease P. Tumor necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2002;61:298-304
37. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34:12-18.
38. Saxne T, Palladino MA Jr, Heinegård D, Talal N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor α but not tumor necrosis factor β in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 1988;31:1041-5. (Abstract)
39. Shanahan JC, St Clair W. Tumor necrosis factor-alpha blockade: a novel therapy for Rheumatic disease. *Clin Immunol* 2002;103:231-42.
40. Sichelidis L, Settas L, Spyrtatos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc*

- Lung Dis. 2006; 10(10):1127–1132
41. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3432-3443.
 42. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumor necrosis factor and more. *Ann Rheum Dis* 2005;64:iv24–iv28.
 43. Taylor JC, Orkin R, Lanham J. Tuberculosis following therapy with infliximab may be refractory to antibiotic therapy. *Rheumatology* 2003;42:901–2.
 44. Tetta C, Camussi G, Modena V, Di Vittorio C, Baglioni C. Tumor necrosis factor in serum and synovial fluid of patients with active and severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:665-667. (abstract)
 45. Wallis RS, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction. *Clin Infect Dis* 2004;39:1254–5.
 46. Wallis RS, Ehlers S. Tumor necrosis factor and granuloma biology: explaining the differential infection risk of etanercept and infliximab. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(5)(suppl 1):34-38.
 47. 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.
 48. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:372–9.