

Effetti degli antagonisti del TNF sul sistema immunitario e neuroendocrino

Effects of TNF antagonists on immune and neuroendocrine system

G. Valesini, M. Cutolo¹

Dipartimento di Clinica e Terapia Medica Applicata, Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma;

¹Dipartimento di Immunologia ed Endocrinologia, Università degli Studi di Genova

SUMMARY

In the article, the literature on the effects of TNF α -antagonists (etanercept, infliximab and adalimumab) on the immune system is reviewed. These biologic agents are employed in chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, seronegative spondyloarthritis, as well as psoriasis and Crohn's disease. The differences of these drugs, testified by the different effects on the immune response, are discussed. These molecules exert their effect through cytokine inhibition, but they present striking differences since they can modulate macrophage activity, T cells apoptosis, leukocyte migration, and angiogenesis to a different degree. Some studies showed that these agents also affect the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. The potential immunogenicity of these biologic agents is also discussed.

Reumatismo, 2005; 57 - N. 4 (Suppl. 1):3-7

INTRODUCTION

La citochina TNF α è stata scelta quale bersaglio per la terapia di patologie infiammatorie croniche quali l'artrite reumatoide (AR), le spondiloartriti sieronegative, come pure la psoriasi e la malattia di Crohn (MC), sulla base di numerose osservazioni sperimentali che dimostrano come il TNF α sia capace di modulare la produzione di altri mediatori proinfiammatori quali IL-1, IL-6, GM-CSF o di chemochine quali IL-8, nonché di favorire l'espressione di molecole di adesione intercellulare.

È dunque lecito aspettarsi che l'impiego terapeutico dei prodotti biologici anti-TNF α abbia effetto sulla produzione e sugli effetti biologici di grande parte dei mediatori sopra ricordati. È interessante notare che, sebbene tali agenti biologici esercitino chiaramente il loro ruolo attraverso l'inibizione citochinica, i precisi eventi che seguono tale inibizione e che si associano alla risposta terapeutica, come la ridotta attività macrofagica, l'incrementata apoptosi delle cellule T, gli effetti sulla migrazione leucocitaria, gli effetti sull'up-regolazione delle metalloproteinasi sul

metabolismo osseo, l'angiogenesi, nonché importanti ripercussioni a livello neuroimmunoendocrino, non siano stati ancora ben chiariti.

Uno degli aspetti più importanti nella valutazione dell'efficacia di un farmaco nel trattamento dell'AR è rappresentato dalla capacità di inibire il danno articolare interferendo sul metabolismo osseo (1). I pazienti affetti da AR trattati con etanercept hanno mostrato livelli significativamente ridotti delle metalloproteinasi di matrice (MMP)-1 e MMP-3 (i cui livelli correlano con i marker di attività di malattia come VES e proteina C-reattiva), senza alcun effetto consistente sul loro inibitore tissutale naturale TIMP-1 (2), con conseguente rallentamento o inibizione dello sviluppo di danno anatomico osteo-articolare. I dati relativi agli effetti di etanercept sull'attività degli osteoclasti sono invece conflittuali: alcuni studi hanno dimostrato una riduzione del numero dei precursori degli osteoclasti nel sangue periferico (3), mentre da altri non è emersa alcuna correlazione tra l'inibizione del TNF e i cambiamenti del metabolismo osseo nei pazienti con AR (4).

Indubbiamente, la terapia anti-TNF α , sia con monoclonali sia con recettore solubile, induce una ridotta attivazione osteoclastica che rallenta il metabolismo osseo catabolico, sia iuxtaarticolare che sistemico, nonché la distruzione cartilaginea (5).

Gli anticorpi (Ab) monoclonali infliximab ed adalimumab sono in grado di determinare la lisi cellula-

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Guido Valesini

Dipartimento di Clinica e Terapia Medica Applicata

Università degli Studi "La Sapienza"

00161 Roma

E-mail: guido.valesini@uniroma1.it

re attraverso meccanismi Ab-mediati e complemento-mediati (6). Se questa lisi delle cellule immuni rappresenti un vantaggio od uno svantaggio della terapia rimane ancora non chiaro.

Un effetto positivo della lisi cellulare potrebbe essere la riduzione di cellule che producono TNF; tuttavia, contemporaneamente, si verifica una riduzione anche delle cellule immunocompetenti. Il trattamento con adalimumab induce, inoltre, un minimo incremento in cellule CD4+ e CD8+, mentre quello con l'infliximab determina un incremento nel compartimento cellulare B, specialmente delle plasmacellule. Tale fenomeno è stato però dimostrato nel microambiente articolare di pazienti con spondiloartriti, ma non in pazienti con AR.

Recentemente si è osservato, inoltre, che l'infliximab è in grado di incrementare il numero di linfociti CD20+ e CD27+ nel sangue periferico di pazienti AR, nei quali in effetti tali cellule risultano patologicamente ridotte (7).

Il trattamento con adalimumab induce modesti effetti sulle cellule B e T senza peraltro modificare la risposta immune. Lo studio della funzione immunitaria di 64 pazienti trattati per 52 settimane con adalimumab ha permesso di evidenziare solo un modesto aumento dei linfociti periferici (già dopo 24 settimane di terapia), con aumento dei linfociti T CD4+ e CD8+ memory e dei B CD19+ (8). Non è stata riscontrata, invece, alcuna differenza nella funzione fagocitica dei neutrofili e dei macrofagi tra i pazienti trattati con il farmaco e quelli trattati con il placebo. Non sono state riscontrate alterazioni della risposta proliferativa linfocitaria B e T dopo stimolo con mitogeni e vaccino pneumococcico, né alterazioni nelle risposte di ipersensibilità ritardata e livelli di Ig totali circolanti.

È noto d'altra parte che il TNF α possiede un'attività inibitoria sulle funzioni T cellulari e che tali funzioni potrebbero essere normalizzate dal suo blocco (9-11). La diversità dei farmaci appartenenti a questo nuovo gruppo è testimoniata anche dai differenti effetti da essi dimostrati sulla risposta immune.

Il numero assoluto dei linfociti CD4+ del sangue periferico dei soggetti con spondilite anchilosante (SA) trattati con infliximab è infatti diminuito, mentre esso è aumentato in quelli trattati con la proteina di fusione etanercept (12, 13). I linfociti T dei pazienti affetti da AR, caratteristicamente iporesponsivi agli stimoli antigenici, hanno dimostrato di produrre IFN γ , dopo 4 settimane di trattamento con etanercept, quando stimolati in vitro con antigeni microbici (PPD, virus influenzale) e con il collagene di tipo II; negli stessi pazienti i livelli di TNF circolante si mantene-

vano più elevati rispetto ai controlli (10). Tuttavia, in un altro studio, il trattamento con etanercept, mentre era capace di assicurare precocemente un miglioramento clinico, induceva una riduzione del numero delle cellule mononucleate secernenti TNF α e IL-1 β dopo 9 mesi di terapia (14). Osservazioni successive non hanno confermato questi risultati: infatti, similmente a quanto descritto durante il trattamento con adalimumab, gli effetti complessivi sul sistema immunitario non sono stati rilevanti, poiché non variavano in modo significativo né il fenotipo di membrana dei linfociti del sangue periferico (PBL), né le reazioni di ipersensibilità ritardata quali le intradermoreazioni (15). Inoltre, nello stesso campione di malati non è stata riscontrata alcuna differenza nella funzione microbica dei neutrofili, nei livelli sierici delle immunoglobuline e nell'incidenza delle infezioni rispetto ai controlli trattati con placebo (15). Anche la risposta immunitaria nei confronti della vaccinazione pneumococcica si è rivelata normale in pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con etanercept (16). Infliximab induce invece una rapida diminuzione dei PBL nonché dei monociti (17-19).

È noto che sia infliximab che etanercept sono in grado di effettuare una "down-regulation" *in vitro* della produzione di citochine proinfiammatorie, come IFN γ e GM-CSF, da parte dei linfociti T attivati ottenuti da pazienti con morbo di Crohn e da soggetti sani (20). Ciò nonostante, le conclusioni dei trial clinici sull'impiego di etanercept nel morbo di Crohn sono contraddittorie: i risultati promettenti conseguiti in uno studio pilota (21) non si sono rinnovati in un successivo studio prospettico randomizzato (22). L'interpretazione di questi dati potrebbe invocare la dimostrazione che, mentre infliximab forma dei complessi molto stabili con il TNF (solubile e di membrana), etanercept presenta invece un'elevata costante di associazione e dissociazione (23, 24), con conseguente neutralizzazione solo transitoria del TNF. Inoltre, utilizzando TNF marcato con ¹²⁵I, è stato dimostrato che etanercept, a causa della sua struttura, non è in grado di legare le subunità monomeriche di TNF. Quindi, anche in ciò etanercept si distingue da infliximab che invece, legando sia la struttura trimerica che quella monomerica, potrebbe rallentare o addirittura impedire la formazione dei complessi trimolecolari biologicamente attivi (24).

Ad oggi non esiste evidenza che etanercept possa indurre apoptosi o lisi cellulare; la sua struttura molecolare, del resto, è tale da consentire soltanto la formazione di dimeri o monomeri con il TNF (che impediscono il legame del C1q) (25), mentre gli anticorpi monoclonali si assemblano in complessi oligo-

merici, più propensi all'attivazione complementare mediata dal frammento Fc.

I trial clinici condotti nei soggetti affetti da malattie reumatiche infiammatorie croniche hanno dimostrato come i farmaci antagonisti del TNF α inducano, nella maggior parte dei pazienti, un sostanziale miglioramento nel controllo dei segni e sintomi infiammatori e della qualità della vita. Alla base di questi effetti potrebbero esserci, almeno in parte, le ripercussioni dell'uso di questi composti sul network delle citochine. È stata ad esempio riportata una significativa riduzione dei livelli di IL-13, citochina dotata di attività antinfiammatoria e un concomitante aumento di M-CSF nel siero dei pazienti affetti da AR trattati con etanercept (26). Anche questa osservazione è in controtendenza con quanto riportato in soggetti trattati con infliximab, dove i livelli di IL-13 e IL-12 non subivano alcuna variazione, a fronte di una riduzione persistente per 14 settimane dei livelli di IL-18, citochina proinfiammatoria la cui concentrazione è apparsa molto alta nel liquido sinoviale e nel siero di pazienti con AR (27). A differenza degli anticorpi monoclonali, etanercept lega e inibisce anche la linfotossina α , che sembra svolgere un ruolo importante nella patogenesi dell'artrite cronica giovanile (28).

Più recentemente si sono osservate interessanti modulazioni della terapia con infliximab e adalimumab sulla funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) (29, 30). In particolare, la somministrazione di anti-TNF α induce una ridotta attivazione dell'asse HPA con normalizzazione della produzione di cortisolo endogeno e di androgeni surrenalici. In altri termini, il paziente sotto trattamento con anti-TNF α dimostra di richiedere una riduzione della terapia giornaliera con corticosteroidi. Inoltre, i livelli di IL-6 (coinvolta nella attivazione surrenalica) sono crollati in entrambi gli studi. Per il recettore solubile del TNF α le ricerche proseguono, anche se si presume anche per etanercept una simile azione modulante sulla risposta neuroimmunoendocrina, trattandosi di terapie "biologiche". Ovviamente, anche tali effetti neuroendocrino-modulatori, correlati alla riduzione dei livelli di TNF α , rappresentano una ulteriore evidenza della complessità e della potenza della azione antiinfiammatoria esercitata dalla terapia anti-TNF α . Recentemente, la migliore risposta clinica alla terapia biologica osservata nei maschi rispetto alle femmine affette da AR (comunicazione Montecucco studio ANTARES) ha introdotto nuove prospettive sugli effetti indiretti degli anti-TNF α sul metabolismo degli ormoni gonadici.

Un ultimo aspetto da considerare è la immunogeni-

rità delle tre molecole. Trattandosi, infatti, di strutture di dimensioni e peso molecolare notevoli, è possibile che il sistema immunitario del paziente reagisca alle somministrazioni sviluppando Ab anti-farmaco.

Tale evenienza è stata valutata in maniera più attenta per l'infliximab le cui caratteristiche molecolari di anticorpo, nel quale la porzione variabile del Fab (il sito di legame con il TNF α) è costituito da proteine murine (31), hanno sollecitato subito l'attenzione degli studiosi per la potenziale immunogenicità. Fra le prime segnalazioni di una "bassa incidenza" di immunogenicità del prodotto vi è un lavoro del 1999 nel quale è stata studiata l'efficacia e la "safety" del farmaco nel trattamento del m. di Crohn (32); il dato è stato successivamente ripreso in una review estesa anche ad altri anticorpi monoclonali utilizzati sperimentalmente a scopo terapeutico (33). In questo lavoro è riportata una incidenza degli anticorpi anti-infliximab del 10% circa e, per la prima volta, viene segnalato un rapporto inverso fra la dose somministrata e l'incidenza degli anticorpi. I lavori più interessanti a questo riguardo, tuttavia, sono due.

Nel primo studio, pubblicato nel 2003 (34) condotto per 10 mesi su 125 pazienti affetti da m. di Crohn con o senza fistolizzazioni, è stata valutata efficacia e "safety" dell'infliximab correlandole con prevalenza e dosaggio degli anticorpi anti-infliximab. I risultati dimostrano che il 61% dei pazienti trattati nello studio sviluppa anticorpi anti-infliximab e che nel 37% dei casi viene raggiunta una concentrazione maggiore o uguale a 8 μ g/ml; in questi ultimi pazienti si è potuta dimostrare una minor durata dell'efficacia del farmaco che passava da 71 a 35 giorni ed un aumentato rischio di reazioni all'infusione. La terapia concomitante con immunosoppressori è risultata predittiva di bassi titoli di anticorpi (43% vs 75%). Il follow up è stato di 36 mesi.

Nel secondo studio (35) è stato esaminato un subset di pazienti proveniente dallo studio ACCENT I. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una infusione di 5 mg/kg di infliximab al tempo 0 e, successivamente, sono stati assegnati in maniera random ad infusioni "in cieco" alle settimane 2 e 6, seguite da una infusione ogni 8 settimane fino alla settimana 46, di placebo (gruppo I), infliximab 5 mg/kg (gruppo II), infliximab 10mg/kg (gruppo III). Gli anticorpi anti-infliximab sono stati dosati alle settimane 0, 14, 22, 54, 62, 72. Dai risultati si evince che i pazienti sottoposti a trattamento con una singola dose hanno sviluppato anticorpi nel 30% dei casi, mentre erano presenti nel 10% dei casi trattati con 5 mg/kg e nel 7% di quelli trattati con 10 mg/kg.

La presenza di anticorpi è stata associata ad un modesto incremento del rischio assoluto di reazione infusionale grave.

In questo studio la presenza di anticorpi non è sembrata influenzare la risposta clinica.

Per quanto concerne gli altri farmaci anti-TNF, in mancanza di specifici studi sulla immunogenicità si deve fare riferimento alle schede tecniche (36, 37).

Negli studi clinici con l'adalimumab, l'immunogenicità appare minore di quella rilevata per l'infliximab: il 12,4% dei pazienti trattati senza contemporanea assunzione di metotressato ha sviluppato anticorpi anti-adalimumab; nei pazienti in terapia combinata adalimumab/metotressato, invece, la prevalenza è scesa allo 0,6%.

L'etanercept appare scarsamente immunogeno. Me-

no del 3% dei pazienti sviluppano anticorpi anti-farmaco nei trial clinici. Inoltre, non è stata osservata alcuna apparente correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o le reazioni avverse.

Per quanto non si possano esprimere giudizi definitivi a causa della mancanza di studi di confronto diretto, si può almeno ipotizzare che le molecole di anti-TNF oggi a disposizione abbiano specifiche peculiarità in termini di farmacocinetica e di immunogenicità, che potrebbero essere in causa nella differente risposta clinica espressa da alcuni pazienti nei confronti di questi farmaci.

Gli studi sugli effetti neuroimmunoendocrini dei farmaci anti-TNF α sembrano ulteriormente indicare la presenza di una possibile modulazione estrogena sulla loro efficacia (38, 39).

RIASSUNTO

L'articolo presenta una revisione della letteratura sugli effetti degli antagonisti del TNF α (etanercept, infliximab ed adalimumab) sul sistema immunitario. Tali agenti biologici vengono utilizzati con successo nelle patologie infiammatorie croniche quali l'artrite reumatoide e le spondiloartriti sieronegative, come pure la psoriasi e la malattia di Crohn. La diversità dei farmaci appartenenti a questo nuovo gruppo è testimoniata anche dai differenti effetti da loro dimostrati sulla risposta immune. Tali sostanze esercitano la loro attività attraverso l'inibizione citochinica, ma poi si differenziano tra di loro modulando in misura diversa l'attività macrofagica, l'apoptosi delle cellule T, la migrazione leucocitaria e l'angiogenesi. Alcuni studi hanno dimostrato inoltre che essi influenzano la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Viene inoltre descritta la loro potenziale immunogenicità.

Parole chiave - Tumor Necrosis Factor alpha, TNF α -inhibitors, sistema immunitario.

Key words - Tumor Necrosis Factor alpha, TNF α -inhibitors, immunitary system.

BIBLIOGRAFIA

- Bathon JM, Martin RW, Fleishmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-93.
- Catrina AI, Lampa J, Ernestam S, af Klint E, Bratt J, Klarreskog et al. Anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha therapy (etanercept) downregulates serum matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-1 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 484-9.
- Ritchlin C, Haas-Smith SA, Schwartz E. Osteoclast precursors are markedly increased in the peripheral blood of psoriatic arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (Suppl.): S325.
- Buchs N, Fulpius T, Garnero P, Gabay C. Effects of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) on bone turnover in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl.1): 239.
- Zwerina J, Hayer S, Tohidast-Akrad M, Bergmeister H, Redlich K, Feige U, et al. Single and combined inhibition of tumor necrosis factor, interleukin-1, and RANKL pathways in tumor necrosis factor-induced arthritis: effects on synovial inflammation, bone erosion, and cartilage destruction. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 277-90.
- Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 241-8.
- Golbdach-Mansky RT, Souto-Carneiro MM, Mahadevan V, Ettinger R, Cerrero H, Wilsom M, Lipsky PE. TNF blockade results in an increase of CD20+ CD27+ (memory) B cells in the peripheral circulation of rheumatoid arthritis (RA) patients. *ACR* 2002, poster n. 304.
- Kavanaugh A, Keystone EC. The safety of biologic agents in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S203-8.
- Cope AP, Londei M, Chu NR, Cohen SB, Elliott MJ, Brennan FM, et al. Chronic exposure to tumor necrosis factor (TNF) in vitro impairs the activation of T cells through the T cell receptor/CD3 complex; reversal in vivo by anti-TNF antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1994; 94: 749-60.
- Berg L, Lampa J, Rogberg S, van Vollenhoven R, Klarreskog L. Increased peripheral T cell reactivity to microbial antigens and collagen type II in rheumatoid arthritis after treatment with soluble TNFalpha receptors. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 133-9.
- Baeten D, Van Damme N, Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, Mielants H, et al. Impaired Th1 cytokine production in spondyloarthritis is restored by anti-TNFalpha. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 750-5.

12. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J, et al. Up regulation of the production of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma by T cells in ankylosing spondylitis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 561-4.
13. Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R, Canete J, Lleña J, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927-31.
14. Schotte H, Willeke P, Schorat MA, Schutler B, Domschke W, Gaubitz M. Longterm treatment with etanercept significantly reduces the number of TNF α and IL1 producing peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (Suppl.): S115.
15. Moreland LW, Bucy RP, Weinblatt ME, Mohler KM, Spencer-Green GT, Chatham WW. Immune function in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clin Immunol* 2002; 103: 13-21.
16. Mease P, Ritchlin C, Martin R, Baumgartner S, Burge D. Response to pneumococcal vaccination in psoriatic arthritis patients treated with etanercept (Enbrel). *Arthritis Rheum* 2001; 44 (Suppl.): S91.
17. Paleolog EM, Hunt M, Elliott MJ, Feldmann M, Maini RN, Woody JN. Deactivation of vascular endothelium by monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1082-91.
18. Lorenz HM, Antoni C, Valerius T, Repp R, Grunke M, Schwerdtner N, et al. In vivo blockade of TNF-alpha by intravenous infusion of a chimeric monoclonal TNF-alpha antibody in patients with rheumatoid arthritis. Short term cellular and molecular effects. *J Immunol* 1996; 156: 1646-53.
19. Luger A, Schmidt M, Luger N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T, et al. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001; 121: 1145-57.
20. Agnholt J, Dahlerup JF, Kaltoft K. The effect of etanercept and infliximab on the production of tumor necrosis factor α , interferon- γ and GM-CSF in vivo activated intestinal T lymphocytes cultures. *Cytokine* 2003; 23: 76-85.
21. D'Haens G, Swijsen C, Noman M, Lemmens L, Ceuppens J, Agbahiwe H, et al. Etanercept in the treatment of active refractory Crohn's disease: a single-center pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2564-8.
22. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Berg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121: 1088-94.
23. Evans TJ, Moyes D, Carpenter A, Martin R, Loetscher H, Lesslauer W, et al. Protective effect of 55- but not 75-Kd soluble tumor necrosis factor receptor-immunoglobulin G fusion proteins in an animal model of gram-negative sepsis. *J Exp Med* 1994; 180: 2173-9.
24. Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 418-26.
25. Barone D, Krantz c, Lambert D, Maggiora K, Mohler K. Comparative analysis of the ability of etanercept and infliximab to lyse TNF-expressing cells in a complement dependent fashion. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (Suppl.): S90.
26. Tokayer A, Carsons SE, Chokshi B, Santiago-Schwarz F. High levels of interleukin 13 in rheumatoid arthritis sera are modulated by tumor necrosis factor antagonist therapy: association with dendritic cell growth activity. *J Rheumatol* 2002; 29: 454-61.
27. Pittoni V, Bombardieri M, Spinelli FR, Scivo R, Alesandri C, Conti F, et al. Anti-tumor necrosis factor (TNF) alpha treatment of rheumatoid arthritis (infliximab) selectively down regulates the production of interleukin (IL)18 but not of IL12 and IL13. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 723-5.
28. Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, Emery H, Passo MH, Glass DN, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor α , tumor necrosis factor β , and their receptor in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1703-10.
29. Straub RH, Pongratz G, Scholmerich J, Kees F, Schaible TF, Antoni C, et al. Long-term anti-tumor necrosis factor antibody therapy in rheumatoid arthritis patients sensitizes the pituitary gland and favors adrenal androgen secretion. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1504-12.
30. Straub RH, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Buttgerit F, Scholmerich J, Cutolo M. Anti-tumour necrosis factor antibody therapy does not change serum levels of cortisol binding globulin in patients with rheumatoid arthritis but it increased androstenedione relative to cortisol. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1353-6.
31. Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, Scallon B, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993; 30: 1443-53.
32. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliasuskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761-9.
33. Wagner CL, Schantz A, Barnathan E, Olson A, Mascelli MA, Ford J, et al. Consequences of immunogenicity to the therapeutic monoclonal antibodies ReoPro and Remicade. *Dev Biol (Basel)* 2003; 112: 37-53.
34. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
35. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 542-53.
36. Wyeth Europa LTD., 2005, Enbrel RCP.
37. Abbott Laboratories LTD., 2003, Humira RCP.
38. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Scholmerich J, Cutolo M, Straub RH. Anti-TNF antibody therapy improves glucocorticoid-induced insulin-like growth factor-1 (IGF-1) resistance without influencing myoglobin and IGF-1 binding proteins 1 and 3. *Ann Rheum Dis* 2005 (Epub ahead of print).
39. Straub RH, Harle P, Atzeni F, Weidler C, Cutolo M, Sarzi-Puttini P. Sex hormone concentrations in patients with rheumatoid arthritis are not normalized during 12 weeks of anti-tumor necrosis factor therapy. *J Rheumatol* 2005; 32: 1253-8.