

# Sicurezza dei farmaci biologici anti-TNF $\alpha$

## *Safety of anti-TNF $\alpha$ biological drugs*

F. Trotta, G. Valentini<sup>1</sup>

Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Ferrara;

<sup>1</sup>Unità Operativa di Reumatologia, Seconda Università degli Studi di Napoli

### SUMMARY

**Objective:** *To analyse TNF- $\alpha$  antagonists (infliximab, etanercept e adalimumab) side effects published in the literature. Methods: Review of published studies on this matter.*

**Results:** *The main side effects reported include severe infections (even though such a risk is increased per se in RA patients), possible reactivation of a previous tuberculosis, development of opportunist germs infections (mainly those with granulomas development as Aspergillus, Cryptococcus e Histoplasma). During therapy with both infliximab and etanercept development and reactivation of demyelisating diseases have been described, sometimes associated with permanent disability. Congestive heart failure, even in the absence of predisposing risk factors, development of lymphoma, mainly non-Hodgkin, and few cases of pancytopenia with hypocellular bone marrow have also been reported.*

**Conclusions:** *Since comparison studies on the 3 TNF- $\alpha$  antagonists have not been performed yet, at present it is not possible to suggest using one drug out of the three in different clinical conditions; undoubtedly, the safety profile represents a major criterion to choose the more appropriate drug in the daily clinical practice.*

Reumatismo, 2005; 57 - N. 4 (Suppl. 1):34-39

### INTRODUZIONE

L'analisi del profilo degli effetti collaterali registrati in pazienti in terapia con i 3 antagonisti del TNF- $\alpha$  attualmente disponibili mette in evidenza, analogamente a quanto è rilevabile per altri aspetti, molti punti in comune insieme con alcune non trascurabili differenze (1, 2). La tabella I elenca i principali effetti collaterali finora segnalati.

È stata suggerita una possibile associazione tra l'impiego degli agenti anti-TNF- $\alpha$  ed un maggior rischio di infezioni anche severe. Tuttavia, poiché il rischio di infezioni severe è di per sé aumentato in corso di artrite reumatoide, la valutazione di un'eventuale relazione causale è piuttosto difficile (3). Infatti, studi randomizzati controllati (condotti, pertanto, in pazienti accuratamente seguiti) ed alcuni studi osservazionali non hanno messo in evi-

**Tabella I** - Più comuni effetti collaterali insorti in pazienti in terapia con antagonisti del TNF- $\alpha$ .

- Malattie infettive, incluso TBC e sepsi
- Sindromi demielinizzanti/neuropatie
- Comparsa di autoanticorpi e malattie autoimmuni
- Linfomi e altre anomalie ematologiche (anemia, pancytopenia)
- Aggravamento dello scompenso cardiaco congestizio
- Reazioni da infusione e reazioni nel sito di iniezione.

denza un aumento del rischio di infezioni severe con l'impiego degli anti-TNF- $\alpha$  (4, 5). Un solo studio retrospettivo ha mostrato un aumento di circa 20 volte in tale rischio (6). Al riguardo anche la gravità della sottostante malattia infiammatoria articolare può avere un ruolo (7).

Nei pazienti che assumono anti-TNF- $\alpha$ , la sensibilità alla tubercolosi primaria può risultare aumentata ed una tubercolosi pregressa può essere riattivata. Si tratta, nella maggior parte dei casi, di processi, sia polmonari che extrapolmonari, che si realizzano in pazienti con precedenti specifici e sono, pertanto, da ascrivere a riattivazione della infezione da bacillo di Koch. Rapportato alla incidenza del

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. G. Valentini

Unità Operativa di Reumatologia

Policlinico

Via Pansini, 5

80131 Napoli

fenomeno nelle artriti reumatoidi non trattate con biologici, il rischio è consistente specie se valutato limitatamente ai primi mesi di terapia (8, 9).

In studi controllati casi di TBC si sono registrati solamente in corso di terapia con infliximab e con adalimumab, ma non con etanercept (10). Negli studi osservazionali e nella pratica clinica sono stati segnalati casi di TBC in pazienti trattati con ognuno dei 3 agenti (11-15). È però indubbio che l'incidenza del fenomeno è sensibilmente diversa per i diversi composti, risultando molto maggiore per l'infliximab.

Sulla base di quanto emerge da studi su animali, tale discrepanza, che si realizza a dispetto del comune target, appare verosimilmente da ascrivere al fatto che i 2 anticorpi monoclonali, quando reagenti con il TNF- $\alpha$  espresso sulla superficie cellulare, sono capaci di attivare il complemento e, quindi, possono lisare le cellule che esprimono la citochina in superficie, comprese quelle (monociti/macrofagi) implicate nella formazione dei granulomi (15). Ciò spiegherebbe anche le frequenti atipie di presentazione della complicanza sia in riferimento alla distribuzione (sono molte le forme extra-polmonari) che alla notevole incidenza di forme disseminate.

Ulteriori differenze tra i 3 composti riguardano la diversa cronologia di comparsa della complicanza che appare concentrata nelle prime 12 settimane nei pazienti trattati con infliximab, nelle prime 30 settimane con l'adalimumab, entro i primi 11 mesi con l'etanercept (10). Una possibile spiegazione sarebbe da riconoscersi nella diversa durata e modalità dell'effetto del blocco citochinico da parte dei diversi agenti (10).

L'incremento nello sviluppo di TBC in pazienti con anamnesi positiva rende indispensabile la ricerca di TBC latente in qualsivoglia paziente inizi una terapia con anti-TNF- $\alpha$ . In effetti, il rischio di TBC in corso di terapia con infliximab è significativamente diminuito in Spagna dopo la emanazione di linee guida sulla ricerca e la terapia della TBC latente in tali pazienti (16). Anche i casi di infezione TBC in pazienti trattati con adalimumab si è praticamente azzerata dopo l'introduzione delle pratiche di profilassi (17). In corso di terapia con biologici è stato anche segnalato il possibile sviluppo di infezioni severe, di infezioni da germi opportunisti specie quelli il cui contenimento è fortemente condizionato dalla formazione di un granuloma (*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*) e di malattie infettive minori (10, 18-23). Inoltre vi è il rischio che una infezione, una volta instaurata,

diventi rapidamente sistemica con possibile esito infausto (18).

La attenta valutazione dei fattori di rischio di infezione in generale ed il monitoraggio del paziente per cogliere i primi segni di allarme sono fondamentali. Ciò vale anche per i processi minori, quali infezioni delle vie respiratorie superiori, che sono state trovate precedere lo sviluppo e/o l'incremento di anticorpi antifosfolipidi (24, 25).

In riferimento alle infezioni virali, herpes zoster ed herpes simplex sono maggiormente segnalati nei pazienti trattati con etanercept (26), ancora una volta a suggerire sottili differenze nel meccanismo d'azione dei vari composti.

Al fine di fare chiarezza sull'eventuale correlazione tra infezioni granulomatose e l'impiego di anti-TNF, l'FDA ha riassunto i dati riportati nell'Adverse Event Reporting System (AERS). L'AERS è un sistema di sorveglianza al quale i produttori dei farmaci, i medici ed i consumatori segnalano eventuali eventi avversi verificatisi durante la terapia. Alcuni autori (27) hanno esaminato i dati relativi al periodo Gennaio 1998-Settembre 2002 per infliximab ed etanercept. Adalimumab è stato escluso dall'analisi in quanto è stato approvato a Dicembre 2002. I dati indicano chiaramente una maggiore incidenza di infezioni granulomatose nei pazienti che assumono infliximab (239 per 100.000 pazienti) rispetto a coloro che assumono etanercept (74 per 100.000 pazienti).

Lo sviluppo e la riaccensione di *malattie demielinizzanti*, talora associate a una disabilità permanente, è stato registrato sia in corso di terapia con infliximab che con etanercept (28-30). Anche con l'adalimumab sono stati segnalati alcuni casi di probabile sindrome demielinizzante (31).

Non è noto il meccanismo di induzione di tali condizioni (32), la cui comparsa si è verificata anche in pazienti che non presentavano alcuna manifestazione neurologica precedente. In corso di terapia con anti-TNF- $\alpha$  sono state, inoltre, descritte altre malattie neurologiche (i.e. mielite trasversa, meningite asettica, neuropatia ottica e malattia di Parkinson), ma la dimensione del problema non pare definita (33-36).

Una *risposta autoimmune* (incremento o comparsa di autoanticorpi in assenza di manifestazioni di malattia) significativamente aumentata è ben documentata in pazienti in terapia con antagonisti del TNF- $\alpha$ . Ciò è stato messo in evidenza negli studi randomizzati controllati con ciascuno dei 3 farmaci (37-41) nel corso dei quali, però, un solo paziente ha sviluppato una sindrome simil-lupus;

nessuno una malattia auto-immune maggiore definita. Successivi studi osservazionali hanno confermato l'aumento del titolo e/o la comparsa di autoanticorpi (antinucleo, anti-DNA, anti-nucleosomi) specialmente nei pazienti trattati con infliximab. Secondo alcuni autori, tale incremento correlerebbe con la comparsa degli effetti collaterali (42, 43).

Altri studi osservazionali e segnalazioni di casi seguiti nella comune pratica clinica hanno permesso di registrare lo sviluppo di *malattie autoimmuni* maggiori quali lupus sistemico, lupus discoide e polimiosite (4, 44-49), di eritema multiforme e di altre dermatiti (50-52), di quadri simil-malattia da siero e, soprattutto, di vasculiti sia cutanee sia sistemiche (4, 53-60). È stato, inoltre, segnalato, in alcuni pazienti dopo malattie infettive minori, lo sviluppo e/o l'incremento di una risposta antifosfolipidi, la cui azione protrombotica potrebbe svolgere un ruolo predisponente il realizzarsi di eventi cardiovascolari (24, 25). I motivi dell'emergere di una risposta autoimmune e/o di una malattia autoimmune in corso di terapia con anti-TNF- $\alpha$  non sono stati chiariti; il noto possibile sviluppo di una seconda malattia autoimmune in persone già affette da una di queste condizioni potrebbe giocare un ruolo (61).

Lo *scompenso cardiaco congestizio* in classe NYHA III o IV costituisce una controindicazione assoluta all'impiego di infliximab ed adalimumab ed una precauzione all'impiego di etanercept per il sostanziale pericolo di peggioramenti del quadro e di morte del paziente (62-64), anche in casi in cui non sia presente un aumentato rischio cardiovascolare (65, 2). Sia con etanercept che con infliximab sono anche segnalati casi di scompenso congestizio di nuova insorgenza pur in assenza di evidenti fattori di rischio (63).

Con tutti gli agenti a disposizione è stato riportato lo sviluppo di *linfomi* per lo più non-Hodgkin (40, 4, 66, 67) oltre che rari casi di aplasia midollare (68, 69) e di *citopenia* (31). Il rischio di sviluppare neoplasie, in particolare linfomi, è notoriamente aumentato nei pazienti con artrite reumatoide e con spondiloartriti ed appare correlato sia con la attività della malattia che con l'uso di farmaci immunosoppressivi (70). Non è quindi agevole stabilire il ruolo degli anti-TNF nell'incrementare tale rischio.

Per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi, l'insieme dei dati tuttora disponibili sembrano dimostrare un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale, ma non aumentato rispetto a pazienti con

artrite reumatoide ed analoga attività di malattia (71, 72). Informazioni più affidabili potranno aversi solamente quando si avranno a disposizione un maggior numero di pazienti trattati per periodi più prolungati.

Le *reazioni da infusione* (infiximab) o da *reazione locale nel sito di iniezione* (etanercept, adalimumab) sono frequenti, ma solo raramente sono tali da indurre la sospensione del trattamento.

L'osservazione di adeguati protocolli di somministrazione ha ridotto grandemente l'incidenza delle reazioni infusionali acute, in genere ben controllabili con la terapia sintomatica (73, 74). Anche le reazioni ritardate sono rare occorrendo in meno dell'1% dei casi, soprattutto nei pazienti sottoposti a ritrattamento.

Con gli agenti somministrati sottocute le reazioni locali lievi sono piuttosto frequenti, ma quasi mai necessitano di una sospensione del trattamento (75, 76). Tenendo conto della diversa compliance dei pazienti, a parità di altre condizioni, anche la scelta della via di somministrazione del farmaco può influenzare l'esito della terapia (77).

L'analisi del profilo di sicurezza di qualsivoglia farmaco in generale e degli anti-TNF- $\alpha$  in particolare emerge da studi randomizzati controllati, da studi osservazionali e da segnalazioni di eventi avversi nella pratica clinica. Ciascuna di queste fonti presenta limiti (2). I dati di sicurezza attualmente a disposizione sono anche condizionati dal fatto che il numero dei pazienti trattati è molto diverso per le 3 molecole commercializzate ed il tempo di farmacovigilanza troppo limitato per poter cogliere la comparsa di certi effetti collaterali. Si evince, comunque, fin da ora la necessità che i pazienti che intraprendono una tale terapia siano seguiti da medici specialisti esperti che possano cogliere l'insorgenza di un qualsivoglia evento avverso.

Non sono stati condotti studi di confronto fra i 3 antagonisti del TNF- $\alpha$  disponibili che permettano di suggerire l'uso di questo o di quel farmaco nell'una o nell'altra condizione, ma è indubbio che anche il profilo di sicurezza può rappresentare, nella pratica clinica quotidiana, un criterio di scelta del farmaco più appropriato.

### **Practical points**

- Il profilo di sicurezza non è eguale per i diversi agenti anti-TNF disponibili.
- Prima di iniziare la terapia è necessario uno screening accurato per TBC e per altre malattie infettive.

- Il paziente va monitorato da medici specialisti esperti.
- È importante non sottovalutare i segni clinici sospetti (febbricola, linfadenopatie, sindromi lupus-like, parestesie, ecc.).
- È opportuno monitorare periodicamente il dosaggio autoanticorpale.
- È raccomandabile attenersi strettamente ai protocolli consigliati per infusioni e iniezioni sottocutanee.

#### RIASSUNTO

L'articolo presenta una rassegna degli studi sugli effetti collaterali dei 3 antagonisti del TNF- $\alpha$ . Maggior rischio di infezioni severe, possibile riattivazione di tubercolosi pregressa, sviluppo di infezioni da germi opportunisti, sviluppo e riaccensione di malattie demielinizanti, malattie autoimmuni quali lupus sistemico, polimiosite, vasculiti sia cutanee sia sistemiche. Sono stati segnalati casi di scompenso congestizio, linfomi soprattutto non-Hodgkin, e rari casi di aplasia midollare. Non essendo stati condotti studi di confronto fra i farmaci, non è possibile suggerire l'uso dell'uno o dell'altro nelle diverse condizioni; il profilo di sicurezza può rappresentare un criterio di scelta del farmaco più appropriato.

**Parole chiave** - Tumor Necrosis Factor alfa, inibitori del TNF $\alpha$ , effetti collaterali, sicurezza.

**Key words** - Tumor Necrosis Factor alfa, TNF $\alpha$  inhibitors, side effects, safety.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Weisman MH. What are the risks of biologic therapy in rheumatoid arthritis? An update on safety. *J Rheumatol Suppl* 2002; 65: 33-8.
2. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1538-43.
3. 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.
4. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 793-8.
5. Phillips K, Husni ME, Karlson EW, Coblyn JS. Experience with etanercept in an academic medical center: are infection rates increased? *Arthritis Care Res* 2002; 47: 17-21.
6. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 617-21.
7. Matteson EL. Need for circumspection in prescribing tumor necrosis factor inhibitors and other biologic response modifiers. *Arthritis Care Res* 2002; 47: 1-4.
8. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1740-51.
9. Yazici Y. ACR Annual Meeting San Antonio. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (Suppl): abs 701.
10. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3013-22.
11. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
12. Shergy WJ, Isern RA, Cooley DA, Harshbarger JL, Huffstutter JE, Hughes GM, et al; PROMPT Study Group. Profiling Remicade Onset with MTX in a Prospective Trial. Open label study to assess infliximab safety and timing of onset of clinical benefit among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 667-77.
13. Manadan AM, Block JA, Sequeira W. Mycobacteria tuberculosis peritonitis associated with etanercept therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 526.
14. Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, den Broeder AA, van Riel PL. Survival during treatment with tumor necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl II): 30-3.
15. Kaneko H, Yamada H, Mizuno S, Udagawa T, Kazumi Y, Sekikawa K, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in Mycobacterium-induced granuloma formation in tumor necrosis factor-alpha-deficient mice. *Lab Invest* 1999; 79: 379-86.
16. Gomez-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.
17. Perez JL ACR Annual Meeting 2004 San Antonio. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (Suppl) abs 1877.
18. Baghai M, Osmon DR, Wolk DM, Wold LE, Haiduke-

- wych GJ, Matteson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 653-6.
19. Chan AT, Cleeve V, Daymond TJ. Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 47-8.
  20. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2565-70.
  21. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 319-24.
  22. De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, Dellaripa PE, Khettry U, Craven DE. Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 477-82.
  23. La Montagna G, Valentini G. *Listeria monocytogenes* meningitis in a patient undergoing etanercept treatment *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 121.
  24. Ferraccioli GF, Gremese E. Autoantibodies and thrombophilia in RA: TNFalpha and TNFalpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 613-5.
  25. Jonsdottir T, Forslid J, van Vollenhoven A, Harju A, Brannemark S, Klareskog L, et al. Treatment with tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1075-8.
  26. FDA safety update on TNF antagonists, 15/8/2001, pag. 11.
  27. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *CID* 2004; 38:1261-5.
  28. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862-9.
  29. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 280-94.
  30. Magnano MD, Robinson WH, Genovese MC. Demyelination and inhibition of tumor necrosis factor (TNF). *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(Suppl 35): S134-40.
  31. US Food and Drug Administration. Safety update on TNF-alfa antagonist: infliximab and etanercept. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/biefing/3779b2\\_01\\_cber\\_safety%20revision2pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/biefing/3779b2_01_cber_safety%20revision2pdf) (accessed 10 February 2003).
  32. Lock C, Oksenberg J, Steinman L. The role of TNFalpha and lymphotoxin in demyelinating disease. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (Suppl 1): i 121-8.
  33. van der Laken CJ, Lems WF, van Soesbergen RM, van der Sande JJ, Dijkmans BA. Paraplegia in a patient receiving anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis: comment on the article by Mohan et al. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 269-70.
  34. Marotte H, Charrin JE, Miossec P. Infliximab-induced aseptic meningitis. *Lancet* 2001; 358: 1784.
  35. ten Tusscher MP, Jacobs PJ, Busch MJ, de Graaf L, Diemont WL. Bilateral anterior toxic optic neuropathy and the use of infliximab. *BMJ* 2003; 326: 579.
  36. Hrycaj P, Korczowska I, Lacki JK. Severe Parkinson's disease in rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 702-3.
  37. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-86.
  38. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
  39. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, Braakman T, Lipsky P. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2000; 27: 841-50.
  40. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, 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.
  41. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.
  42. De Rycke LD, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IEA, Van den Bossche N, Van den Bosch F, et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1015-23.
  43. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapää-Dalqvist S: Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;64:403-7.
  44. Debandt M, Vittecoq O, Descamps V, Le Loet X, Meyer O. Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrome. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 56-61.
  45. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002; 359: 579-80.
  46. Cairns AP, Taggart AJ. Anti-tumour necrosis factor therapy for severe inflammatory arthritis: two years of experience in Northern Ireland. *Ulster Med J* 2002; 71: 101-5.
  47. Favalli EG, Sinigaglia L, Varenna M, Arnoldi C. Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Lupus* 2002; 11: 753-5.
  48. Swale VJ, Perrett CM, Denton CP, Black CM, Rustin

- MH. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 604-7.
49. Bleumink GS, ter Borg EJ, Ramselaar CG, Stricker BH. Etanercept-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1317-9.
50. Kent PD, Davis JM 3rd, Davis MD, Matteson EL. Bulbous skin lesions following infliximab infusion in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2257-8.
51. Soliotis F, Glover M, Jawad AS. Severe skin reaction after leflunomide and etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 850-1.
52. Beuthien W, Mellinghoff HU, von Kempis J. Skin reaction to adalimumab. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1690-2.
53. Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, Bingham SJ, Buch MH, Quinn MA, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy-induced vasculitis: case series. *J Rheumatol* 2003; 30: 2287-91.
54. Fitzcharles MA, Clayton D, Menard HA. The use of infliximab in academic rheumatology practice: an audit of early clinical experience. *J Rheumatol* 2002; 29: 2525-30.
55. Galaria NA, Werth VP, Schumacher HR. Leukocytoclastic vasculitis due to etanercept. *J Rheumatol* 2000; 27: 2041-4.
56. Cunnane G, Warnock M, Fye KH, Daikh DI. Accelerated nodulosis and vasculitis following etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 445-9.
57. Misery L, Perrot JL, Gentil-Perret A, Pallot-Prades B, Cambazard F, Alexandre C. Dermatological complications of etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 334-5.
58. Brion PH, Mittal-Henkle A, Kalunian KC. Autoimmune skin rashes associated with etanercept for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 634.
59. Berthelot JM, Glemarec J, Maugars Y, Prost A. Lethal medium-vessel panarteritis mimicking deep sepsis following etanercept and minocycline therapy in a patient with severe rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 703-5.
60. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.
61. Brand CA, Rowley MJ, Tait BD, Muirden KD, Whittingham SF. Coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and phenotypic features. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 173-6.
62. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-40.
63. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807-11.
64. Mann DL, McMurray JJ. Presentation of results of the REINASSANCE, RECOVER and RENEWAL studies Heart failure 2002, Jun 8-11 Oslo, Norway.
65. Cush JJ. Unusual toxicities with TNF inhibition: heart failure and drug-induced lupus. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl 35): S141-7.
66. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151-8.
67. Kremer JM, Weinblatt ME, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Jackson CG, et al. Etanercept added to background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: continued observations. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1493-9.
68. Marchesoni A, Arreghini M, Panni B, Battafarano N, Uziel L. Life-threatening reversible bone marrow toxicity in a rheumatoid arthritis patient switched from leflunomide to infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 193-4.
69. Kuruville J, Leitch HA, Vickars LM, Galbraith PF, Li CH, Al-Saab S, et al. Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *Eur J Haematol* 2003; 71: 396-8.
70. 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: 372-79.
71. Symmons DP, Silman AJ. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis: no clear answer. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1703-6.
72. van Vollenhoven RF. Benefits and risks of biological agents: lymphomas. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl 35): S122-5.
73. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-24.
74. Padovan M, Massara A, Rizzo N, Lo Monaco A, Fotinidi M, La Corte R, et al. Dati di safety del trattamento con anti-TNF $\alpha$  in una coorte di 183 pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante. *Reumatismo* 2004; 56 (suppl 2): 388.
75. Furst DE, Breedveld FC, KaldenJR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 ra), for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (suppl II): ii2-ii12.
76. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004; 27: 307-24.
77. Schwartzman S, Morgan GJjr. Does route of administration affect the outcome of TNF antagonist therapy? *Arthritis Res Ther* 2004; 6 (suppl 2): S19-23.



Tipografia Viscontea  
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382/526253 r.a. - Fax 0382/423120