

## LAVORO ORIGINALE

# Valutazione a lungo termine di infliximab nel trattamento dell'artrite idiopatica giovanile persistentemente attiva e refrattaria alle terapie convenzionali\*

## *Long-term evaluation of infliximab in the treatment of persistently active juvenile idiopathic arthritis refractory to conventional therapy*

G. De Marco, V. Gerloni, I. Pontikaki, A. Lurati, B. Teruzzi, A. Salmaso, E. Valcamonica, M. Gattinara, F. Fantini

Ist. Ortopedico "Gaetano Pini", U.O. di Reumatologia e U.O.S. Reumatologia Infantile, Cattedra di Reumatologia, Università di Milano

### SUMMARY

**Objectives:** To evaluate, in long-term open label prospective study, infliximab as therapeutic choice for Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) non responsive to conventional therapy.

**Methods:** We enrolled to treat with infliximab 78 JIA patients (66 females, 12 males): the mean age was  $20.7 \pm 7.1$  years (median 20.9, range 5.4-34.9); mean JIA duration was  $13.6 \pm 7.6$  years (median 13.5, range 0.4-31.4). Infliximab, at dose of 3-10 mg/kg/infusion added to weekly subcutaneous Methotrexate or other previous DMARDs, was administered by intravenous infusions at weeks 0, 2, 6 and every 8 weeks thereafter. Chest X-ray, Mantoux's test, electrocardiogram were performed at baseline; laboratory tests and clinical evaluation were performed at each infusion. Response was evaluated according to ACR improvement criteria.

**Results:** Mean treatment period was  $21.6 \text{ months} \pm 18.8$  (median 14.7, range 1.4-72.4). Just after first infusion most of patients reported significant improvement in pain, fatigue, morning stiffness. Infliximab is still successfully administered to 23 patients (29.5%); 55 (70.5%) patients suspended because of: inefficacy (7), infusion reactions (17), adverse events (9), disease flare-up after a period of effectiveness on synovitis, pain, and morning stiffness (19), remission (2), lack of compliance to treatment (1). Infusion reactions, like dyspnea, flushing, chills, headache, hypotension, anxiety, throat oedema, were observed in 29 patients (34.5%). Anti-DNA antibodies were present in 7 patients (none developed Systemic Lupus Erythematosus).

**Conclusions:** Infliximab showed impressive effectiveness treating refractory JIA, although most of patients had to discontinue treatment because of disease flare-up or adverse events. Infliximab may represent a good therapeutic choice in patients non-responders to Methotrexate.

Reumatismo, 2007; 59(1):50-56

### PREMESSA

L'artrite idiopatica giovanile (AIG), che costituisce il reumatismo cronico infantile più frequente, è stata definita dalla consensus conference dell'ILAR come "una artrite che insorge prima dei

sedici anni di età di durata superiore a sei settimane e di causa sconosciuta" (1); comprende sette categorie distinte tra: artrite sistemica, poliartrite sieropositiva per il fattore reumatoide, poliartrite sieronegativa per il fattore reumatoide, oligoartrite, artrite correlata all'entesite, artrite psoriasica (APs) e la categoria "altre artriti". La prevalenza è di circa 4,01 per 100.000 (2), con predilezione per il sesso femminile (rapporto M:F 1:2-3). L'eziologia è tuttora sconosciuta, sebbene si supponga l'esistenza di meccanismi auto-immuni scatenati da triggers di tipo infettivo (virali o batterici). La prognosi, più variabile rispetto all'artrite reumatoide (AR) dell'adulto, è tendenzialmente buona nelle forme

\*Lavoro premiato al XLII Congresso SIR, Verona 2005

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Gabriele De Marco  
Ist. Ortopedico "G. Pini"  
Amb. Reumatologia Infantile  
via G. Pini 9, 20122 Milano  
E-mail: ghebri78dema@msn.com

oligoartriche, mentre può essere severa nelle forme poliartriche e sistemiche.

La terapia si fonda tuttora sull'impiego dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e del methotrexate (MTX) (3) o altri DMARDs come la salazopirina (SZP) (4), sebbene sia da tempo approvato per l'uso clinico il farmaco anti-TNF $\alpha$  etanercept (5). Sono inoltre in corso studi controllati per l'approvazione di anticorpi monoclonali anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab).

Obiettivo di questo studio è valutare prospetticamente a lungo termine l'efficacia della somministrazione di infliximab in aperto, abbinato a MTX e altri DMARDs, in una popolazione di pazienti affetti da AIG seguiti presso uno stesso centro reumatologico pediatrico.

## MATERIALI E METODI

Sono stati inclusi tutti i pazienti seguiti presso il nostro centro trattati con infliximab in quanto affetti da AIG refrattaria ai trattamenti di fondo convenzionali (MTX ed eventuali altri DMARDs); questa popolazione è costituita da 78 soggetti, di cui 12 maschi e 66 femmine.

Le varie categorie ILAR sono rappresentate nella nostra popolazione come riportato in tabella I. L'età media d'esordio della malattia era di 7,2 anni (mediana 5,5 anni, deviazione standard 5, range 0,6-16 anni); la durata della patologia di base era in media 13,6 anni (mediana 13,5, deviazione standard 7,6, range 0,4-31,5); la media dell'età all'inizio del trattamento con infliximab era di 20,7 anni (mediana 20,9, deviazione standard 7,1, range 5,4-34,9). 16 pazienti (20,5%) hanno iniziato il proto-

collo di studio ad un'età pari o inferiore ai 14 anni. La media delle articolazioni attive alla conta articolare era 7,7 (mediana 6, deviazione standard 6,5, range 0-28). Ogni paziente presentava malattia attiva nel periodo di inizio dello studio intesa come presenza di artrite attiva, alterazione dei reattanti di flogosi oppure segni sistemici (febbre, anemia, emicrania) oppure irido-ciclite florida.

Ad inizio studio e prima di ciascuna successiva infusione ogni paziente è stato sottoposto a visita internistica generale più visita reumatologica (con formulazione della VAS da parte dell'esaminatore medico), nonché ad esami standard di laboratorio (esame emocromocitometrico, determinazione dei reattanti di flogosi, funzionalità epatica e renale, esame urine). Ad inizio studio sono stati praticati: radiografia standard del torace, elettrocardiogramma e intradermoreazione di Mantoux. I segni vitali dei pazienti (polso arterioso, pressione e temperatura corporea) venivano raccolti in ospedale prima dell'inizio di ogni infusione, durante e infine mezz'ora dopo il termine della somministrazione di infliximab. Durante ciascuna visita di controllo ad ogni paziente venivano somministrati i questionari per la determinazione dell'HAQ/CHAQ (6, 7) e delle scale visuali-analogiche (VAS) per il dolore e l'attività globale della malattia. Tutti i soggetti venivano interrogati riguardo l'insorgenza di effetti collaterali, inoltre erano stati avvertiti ad inizio studio di contattare il nostro centro in caso si manifestasse qualsiasi evento avverso. Tutti i pazienti hanno ricevuto la prima infusione di infliximab 7 $\pm$ 1 giorni dopo la valutazione di base. Le infusioni successive sono state somministrate alla seconda, alla sesta settimana di trattamento e, successivamente, ogni otto settimane. La dose di in-

**Tabella I** - Caratteristiche demografiche della popolazione studiata.

Categoria	Pz	M	F	Età ad inizio terapia (range)
Artrite sistemica	20	4	16	7,8-29,8
Poliartrite sieropositiva per il Fattore reumatoide	8	0	8	17,5-30,7
Poliartrite sieronegativa per il Fattore reumatoide	12	2	10	11,3-30,8
Oligoartrite	27	2	25	5,4-30,7
Artrite correlata all'entesite	5	3	2	19,1-34,2
Artrite Psoriasica	6	1	5	19,7-34,9
Altre Artriti	0	-	-	-
Totale	78			

fliximab somministrata per infusione era di 3-10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa in un periodo minimo di due ore.

Durante lo studio i pazienti hanno continuato ad assumere le terapie come i FANS, i corticosteroidi e gli eventuali DMARDs.

La risposta al trattamento è stata valutata secondo i criteri di miglioramento ACR20 (8) dell'adulto o ACR30 pediatrico (9) (nei 16 soggetti con età inferiore a 14 anni all'inizio del trattamento biologico). La normalità delle variabili continue è stata verificata tramite test di Kolmogorov-Smirnov, e descritte tramite media, mediana, deviazione standard ed intervallo di confidenza. Le variabili categoriali sono state descritte mediante tabelle di contingenza. Per i confronti multipli tra le variabili continue è stato utilizzato il test t di Student per campioni appaiati a due code. Il livello di significatività è stato posto a  $p < 0,05$ .

## RISULTATI

### *Stato del trattamento*

Sono state somministrate in totale 1.039 infusioni di infliximab. Tutti i pazienti hanno ricevuto un minimo di 3 infusioni (media 13,6, mediana 10,5, deviazione standard 9,3, range 3-38). La durata della terapia è stata in media di 21,6 mesi (mediana 14,7, deviazione standard 18,5, range 1,5-72,4). 54 pazienti (69,2%) sono stati trattati con infliximab e MTX; 8 pazienti (10,2%) sono stati trattati con infliximab, MTX e un altro DMARD in associazione (5 pazienti con Ciclosporina A, 1 paziente con sali d'oro, 1 paziente con idrossiclorochina, 1 paziente con salazopirina); 5 pazienti (6,4%) sono stati trattati con infliximab e un altro DMARD diver-

so dal MTX (3 pazienti con ciclosporina a, 1 paziente con sali d'oro, 1 paziente con azatioprina); infine 9 pazienti (11,5%) hanno ricevuto come unico trattamento infusioni di infliximab. La dose del trattamento concomitante con MTX (somministrato per iniezione sottocutanea) era in media 9,7 mg/m<sup>2</sup>/settimana (mediana 10, deviazione standard 7, range 0-25). Diciassette pazienti (21,8%) hanno sospeso il trattamento per reazione all'infusione (comparsa di rash/flushing, dispnea/sensazione di costrizione toracica, ipotensione, cefalea, tachicardia/palpitazioni, stato ansioso, edema laringeo).

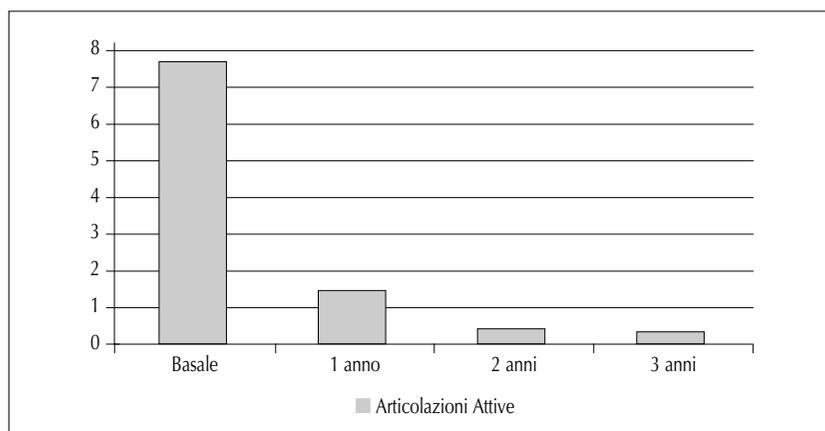
Nove pazienti (11,5%) hanno sospeso il trattamento per insorgenza di effetti collaterali non legati a meccanismi di ipersensibilità, quali alterazioni psico-comportamentali (3 pz), ipertensione arteriosa (2 pz), macroematuria (1 pz), dermatite (1 pz), insorgenza di iridociclite (1 pz), polmonite da CMV (1 pz).

Sette pazienti (8,9%) non hanno manifestato una risposta soddisfacente secondo i criteri di miglioramento ACR al terzo mese di terapia, pertanto hanno interrotto il protocollo di studio. Diciannove pazienti (24,3%) hanno sospeso il trattamento per perdita di efficacia terapeutica ("silent inactivation": vale a dire iniziale risposta terapeutica secondo i criteri ACR e successiva ripresa della malattia). Due pazienti (2,5%) hanno sospeso il trattamento per remissione; una paziente ha interrotto il trattamento per perdita di compliance alla terapia.

### *Analisi dei Parametri Clinici*

Il confronto tra i dati raccolti all'inizio dello studio e quelli ottenuti al compimento del primo (51 pz, 65,3% del campione), del secondo (30 pz, 38,4%) e del terzo anno (14 pz, 17,9%) di trattamento mostra i seguenti valori:

**Figura 1** - Andamento della riduzione del numero medio di articolazioni attive.



- la media del numero di articolazioni attive (Fig. 1) è diminuita da 7,7 all'inizio dello studio fino a 1,5 (primo anno;  $p<0,0001$ ), 0,4 (secondo anno;  $p<0,0001$ ), 0,3 (terzo anno;  $p<0,0001$ );
- la media della VAS dolore (Fig. 2) è diminuita dal valore di 49,6 del baseline fino a 20,1 (primo anno;  $p<0,0001$ ), 17 (secondo anno;  $p<0,0001$ ), 4,3 (terzo anno;  $p<0,0001$ );
- la media della “VAS stato globale di malattia da parte del paziente” (Fig. 2) è diminuita da 45,6 di inizio studio fino a 19,9 (primo anno;  $p<0,0001$ ), 17,6 (secondo anno;  $p<0,0001$ ), 11,3 (terzo anno;  $p<0,0001$ );
- la media della valutazione VAS sullo stato globale di malattia da parte del medico (Fig. 2) è diminuita da 50,7 del baseline fino a 15,1 (primo anno;  $p<0,0001$ ), 13,4 (secondo anno;  $p<0,0001$ ), 10,1 (terzo anno;  $p<0,0001$ );
- l'indice di disabilità HAQ (Health Assessment Questionnaire) ha mostrato nel tempo le seguenti variazioni: media di 0,9 all'inizio dello studio,

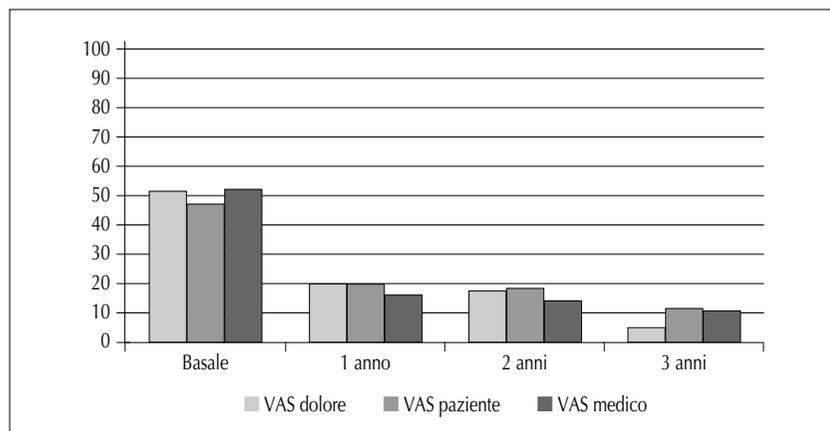
0,5 (primo anno;  $p=0,013$ ), 0,4 (secondo anno;  $p=0,06$ ), 0,4 (terzo anno;  $p=0,06$ );

- la media dei valori di VES (Fig. 3) è diminuita da 49,5 di inizio studio a 24,6 (primo anno;  $p<0,0001$ ), 21,8 (secondo anno;  $p<0,0001$ ), 16,4 (terzo anno;  $p<0,0001$ ).

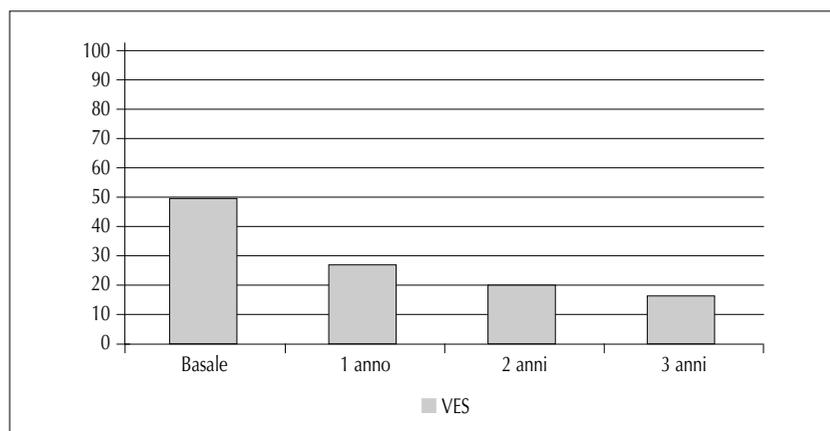
I parametri clinici appena menzionati hanno mostrato un significativo miglioramento fin dalla valutazione successiva alla prima infusione di infliximab. Unica eccezione è costituita dalla conta articolare che mostra miglioramenti significativi a partire dal terzo mese di trattamento (quarta infusione, dati non mostrati).

#### **Applicazione dei criteri di miglioramento ACR**

Applicando i parametri di miglioramento ACR20 e ACR30 pediatrico, la valutazione metteva in luce che i casi di inefficacia terapeutica rappresentavano il 7,7% del campione (6 pz). Dopo un anno di trattamento, tra i soggetti che proseguivano la terapia, la percentuale di soggetti responders era



**Figura 2** - Andamento della riduzione media dei valori di Scala Visuale-Analogica (VAS).



**Figura 3** - Andamento della riduzione media dei valori di Velocità di Eritro-Sedimentazione.

l'84,3% (43 pz); dopo due anni di studio i pazienti responders erano il 90% (27 pz); dopo il terzo anno di trattamento la percentuale di responders risultava del 85,7% (12 pz).

## DISCUSSIONE

Sebbene tuttora in uso, molti DMARDs non hanno dimostrato efficacia in studi caso-controllo nella AIG, ad eccezione della salazopirina (4) e del methotrexate (3). In particolare il MTX è risultato efficace nel 63% dei casi, tanto da affermarsi come terapia preferenziale nella AIG. L'entità della risposta terapeutica alla somministrazione di infliximab in una popolazione come quella del nostro studio (cioè selezionata negativamente perché composta da soggetti che non avevano risposto o avevano sviluppato resistenza all'azione dei DMARDs) ha eguagliato e superato quella del MTX (in monoterapia).

I risultati ottenuti da questo studio mostrano che la somministrazione combinata di infliximab e MTX (ed eventualmente altri DMARDs) in pazienti affetti da AIG è efficace in pazienti nei quali la patologia si era dimostrata refrattaria ai precedenti schemi di trattamento.

La terapia combinata utilizzata nello studio ha permesso di controllare sintomi e segni articolari, quali dolore e tumefazione articolare, nonché gli indici biochimici di flogosi (VES) e migliorare notevolmente la qualità della vita e la compliance ai trattamenti fisiochinesiterapici. In particolare, il grado di miglioramento dei tradizionali indici clinici e biochimici di infiammazione è stato in molti casi rapido ed impressionante: già dopo la prima infusione si è registrata una diminuzione della VAS dolore e della durata della rigidità mattutina. Nei singoli pazienti la riduzione del numero di articolazioni attive è stata in media del 62,3%. Questi risultati sono simili a quelli riportati negli studi condotti nell'AR dell'adulto (10-11), in cui la terapia con infliximab ha mostrato un'efficacia sia più rapida sia superiore al methotrexate.

Contrariamente a quanto rilevato negli studi sull'AR dell'adulto, si sono osservati in questo studio miglioramenti al limite della significatività statistica dell'indice di disabilità HAQ; questo dato può essere spiegato dalla presenza nel campione di molti soggetti con malattia di lunga durata (69 pz, 88,4% del campione con attività di malattia superiore a tre anni al momento di iniziare lo studio) o

che avevano subito o stavano per subire interventi protesici articolari.

La terapia combinata con infliximab e methotrexate nei nostri pazienti affetti da AIG è stata relativamente ben tollerata. Il 76,9% del campione (60 pz) ha avuto uno o più effetti collaterali e 29 pazienti (37,1%) hanno sospeso il trattamento per questi motivi. Questa osservazione non concorda pienamente con i risultati di studi simili condotti nella popolazione di età adulta (11), in cui il 95% dei pazienti manifestava almeno un effetto collaterale, e può essere spiegata col fatto che solitamente i soggetti giovani tollerano meglio degli adulti le terapie anti-reumatiche.

La maggiore preoccupazione evocata da questo tipo di approccio terapeutico è il suo potenziale effetto pro-infettivo. Il TNF $\alpha$  ha, infatti, una funzione immuno-stimolante e la sua neutralizzazione in modelli sperimentali ha potenziato la suscettibilità alle infezioni (12, 13); inoltre, le esperienze cliniche condotte negli adulti hanno segnalato casi di riattivazione di tubercolosi (14). Nel corso del trattamento pertanto si è posta particolare attenzione a rilevare eventuali segni di insorgenza di malattie infettive, e si sono riscontrati 3 casi di infezioni ricorrenti lievi del tratto respiratorio superiore o delle vie urinarie (trattate efficacemente con antibiotici) ed un caso di polmonite da CMV (che ha condotto alla sospensione del protocollo di trattamento).

Altra questione preoccupante di una terapia con anticorpi monoclonali è la potenziale formazione di anticorpi che neutralizzino l'agente terapeutico, causando reazioni allergiche e/o limitando la sua efficacia a lungo termine (11). Nel presente studio il 48,7% del campione ha dovuto sospendere la terapia per reazione all'infusione o perdita dell'efficacia terapeutica (secondo i criteri di miglioramento ACR) dopo un periodo iniziale di miglioramento.

L'inibizione del TNF $\alpha$ , sia tramite infliximab che con etanercept, è indubbiamente associata in pazienti affetti da AR o morbo di Crohn allo sviluppo di autoanticorpi antinucleo (ANA) e/o anti-DNA (11, 15, 16). Il meccanismo di questo fenomeno non è ancora ben compreso, ma lo sviluppo di questi auto-anticorpi raramente si associa allo sviluppo di una sindrome simil-lupus o a un lupus eritematoso sistemico vero e proprio (17). Nella nostra popolazione sette pazienti hanno sviluppato anticorpi anti-DNA, senza peraltro accusare sintomi di qualche malattia autoimmune.

In conclusione si può affermare che infliximab nella nostra popolazione è risultato sicuro in quanto non si sono manifestati effetti collaterali irreversibili e certamente efficace. Questo farmaco potrà

costituire, una volta approvata l'uso, una valida alternativa per i pazienti con malattia attiva che non abbiano ricavato beneficio dalla terapia tradizionale con farmaci di fondo.

## RIASSUNTO

**Obiettivi:** Valutare in uno studio prospettico a lungo termine l'uso di infliximab come alternativa terapeutica nell'artrite idiopatica giovanile (AIG) refrattaria ai trattamenti con DMARDs.

**Metodi:** Sono stati inclusi 78 pazienti (66 femmine, 12 maschi) affetti da AIG attiva. L'età media all'inizio della terapia era 20,7 anni $\pm$ 7,1 (mediana 20,9, range 5,4-34,9); in media l'attività di malattia è stata 13,6 $\pm$ 7,6 anni (mediana 13,5, range 0,4-31,4). Infliximab, in dose di 3-10 mg/kg di peso corporeo e associato a methotrexate sottocute settimanale (e altri DMARDs), è stato somministrato per infusioni endovenose al tempo 0 (baseline), dopo 2 e 6 settimane e successivamente con un intervallo di 8 settimane. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a Rx torace, ECG, intradermoreazione secondo Mantoux all'inizio dello studio e a prelievo venoso per analisi di laboratorio e valutazione clinica completa prima di ogni infusione. La valutazione dell'efficacia del trattamento è stata ottenuta applicando i criteri di miglioramento ACR.

**Risultati:** La durata media del trattamento è stata di 21,6 $\pm$ 18,8 mesi (mediana 14,7, range 1,4-72,4). La maggior parte dei pazienti ha riportato notevoli miglioramenti del dolore, della stanchezza e della rigidità mattutina fin dalla prima infusione. Infliximab è stato somministrato ininterrottamente fino al momento di pubblicazione a 23 pazienti (29,5% del campione); 55 persone (70,5%) hanno sospeso lo studio a causa di: inefficacia (7), reazioni all'infusione (17), effetti collaterali (9), flare della patologia di base successivamente a un periodo di efficacia su sinovite, dolore e rigidità mattutina (19), remissione (2), perdita di compliance alla terapia (1). Reazioni all'infusione quali dispnea, flushing, tremore, cefalea, ipotensione, palpitazioni, stato ansioso, e edema laringeo si sono verificati in 29 pazienti (34,5% del campione). Sono stati rilevati anticorpi Anti-DNA in 7 pazienti, ma nessuno di loro ha manifestato una sindrome lupus-like o un franco LES.

**Conclusioni:** Infliximab ha dimostrato una notevole efficacia nel trattamento della AIG nonostante la popolazione fosse stata selezionata per caratteristiche negative quali resistenza ai farmaci di fondo e soprattutto lunga durata di malattia. Tale farmaco è candidato a diventare una valida alternativa terapeutica per soggetti refrattari al methotrexate o altri DMARDs.

**Parole chiave** - Artrite idiopatica giovanile, efficacia di infliximab, refrattarietà ai DMARDs.

**Key words** - Juvenile idiopathic arthritis, infliximab efficacy, DMARDs refractory.

## BIBLIOGRAFIA

- Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991-4.
- Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis: why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002; 29: 1520-30.
- Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1043-9.
- Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 808-16.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-9.
- Ranza R, Marchesoni A, Calori G, Bianchi G, Braga M, Canazza S, et al. The Italian version of the functional disability index of the Health Assessment Questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 123-8.
- Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Viola S, Cavuto S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Italian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(4 Suppl 23): S91-5.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 727-35.
- Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202-9.

10. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  (cA2) versus placebo in Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1105-10.
11. 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: 1594-601.
12. Havell EA. Evidence that tumour necrosis factor has an important role in a antibacterial resistance. *J Immunol* 1989; 143: 2894-9.
13. Pfeffer K, Matsuyama T, Kundig TM, Wakeham A, Kishihara K, Shahinian A, et al. Mice deficient for the 55 kd tumour necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to L monocytogenes infection. *Cell* 1993; 73: 457-67.
14. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
15. Sandborn WJ, Hanauer SB. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 119-33.
16. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Bijl H, et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  (cA2) in patients with Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1125-6.
17. Favalli EG, Sinigaglia L, Varenna M, Arnoldi C. Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Lupus* 2002; 11: 753-5.