

عوارض عفونی داروهای بیولوژیک

دکتر فرهاد غریب دوست

درمان بیماری‌های روماتیسمی در سال‌های اخیر با وجود داروهای بیولوژیک تحول پیدا کرده است. خصوصیت منحصر به فرد این داروها هدف‌گیری عامل یا عوامل موثر در پاتوژن‌بیماری‌ها می‌باشد، لذا اقبال عمومی پزشکان متخصص به این داروها بسیار چشمگیر بوده است. از سوی دیگر عوارض ناشی از این داروها ترمزی جهت استفاده بی‌رویه این داروها می‌باشد. در راس این عوارض، شیوع بارز عفونت‌های باکتریال، فرصت طلب و ویروسی می‌باشد.

چهار گروه عمده این داروها که بازار جهانی را در دست گرفته است شامل مهارکننده های TNF و IL₁، کوآستیمولاتور لنفوسیت T و گیرنده سطحی سلول B می‌باشد.

اگر چه مکانیسم دقیق، افزایش خطر عفونت با استفاده از داروهای بیولوژیک مشخص نیست ولی باید اذعان کرد از آنجا که هدف این دارو مهار سیستم ایمنی است که خودعامل دفاع بدن در مقابل میکروب‌ها و آنتی ژن‌ها می‌باشد. زمینه ساز بیماری‌های عفونی است، TNF تولید شده در ماکروفاژ، مدیا تور اصلی التهاب و تنظیم ایمنی می‌باشد و از سوی دیگر باعث تحریک سیستم دفاعی از طریق گاما اینترفرون می‌شود داروهای مهارکننده سیتوکین فوق باعث کاهش میزان این مدیاتور که خودخط اول مبارزه میکروب است می‌گردد^۱.

IL1 و سلول T و B نیز از عناصر اصلی التهاب، ایمنی هومورالو سلولی می‌باشند. به نظر می‌رسد دخالت در چرخه‌های التهاب و ایمنی هزینه دارد که خود مستعد کننده به عفونت و سرطان‌ها، حتی بیماری‌های خود ایمنی می‌باشد.



عفونت‌های باکتریال و داروهای بیولوژیک

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد بیماری‌های روماتیسمی و خودایمن بالاخص آرتریت روماتوئید ولوپوس عامل شیوع بیشتر عفونت‌های باکتریال نسبت به افراد طبیعی می‌باشند.^۲ در کنار خود بیماری مصرف بعضی از داروها مثل متوترکسات و استروئیدها نیز کمک مضاعف به این مسئله می‌کند.^۳ آیا در کنار دو عامل فوق، حضور داروهای بیولوژیک در چرخه درمان، استعداد ابتلاء به عفونت را بیشتر خواهد کرد؟

مهارکننده‌های α TNF

اولین و قدیمی‌ترین داروی بیولوژیک اتانرسپت در ۱۹۹۸ مجوز ورود برای درمان آرتریت روماتوئید گرفت که بالغ بر ۵۰۰/۰۰۰ بیمار این دارو را تا کنون مصرف کرده اند.^۴ Infliximab در سال ۱۹۹۹ برای درمان بیماری کرون مجوز اولیه و سپس در سال ۲۰۰۰ همراه با متوترکسات مجوز برای آرتریت روماتوئید گرفته است.^۵ Adalimumab در سال ۲۰۰۲ مجوز برای درمان آرتریت روماتوئید گرفته است.^۶ در مورد اتانرسپت دو مطالعه Tempو ADORE در طول ۲ سال مقایسه میزان عفونت، عفونت‌های شدید منجر به بستری بین دو گروه متوترکسات و اتانرسپت تفاوتی دیده نشد.^{۷،۸} در مورد Infliximab دو مطالعه ATTRACT و ASPIRE در طول ۲ سال میزان عفونت را ۱۰ تا ۱۲٪ شامل برونشیت، سلولیت، عفونت قارچی، هرپس زوستر، پنومونی، پریتونیت و پیلونفریت گزارش کردند.^۹ در مطالعه ASPIRE مقایسه دو گروه متوترکسات به تنهایی و همراه با Infliximab نشان دهنده افزایش خطر عفونت در گروه ترکیبی به طور معنی‌دار بود.^{۱۰} مطالعه ARMADA ۴ ساله که میزان عفونت‌های جدی در رابطه با Adalimumab را حدود ۲/۰۳٪ بیمار در سال بوده است، عفونت ریه، دستگاه ادراری و آرتریت سپتیک در راس عفونت‌ها بوده است. در همان مطالعه میزان عفونت در گروه Adalimumab بیشتر از متوترکسات به تنهایی دیده می‌شود. در مطالعه observational چاپ شده از ایرلند شمالی روی ۹۴ بیمار، ۴ بیمار نیاز به بستری داشته‌اند بیماران در ۲ سال اتانرسپت و Infliximab دریافت کرده بودند.^{۱۱} مطالعه گذشته نگر در سوئیس روی ۶۰ بیمار نشان داد میزان عفونت منجر به بستری ۱/۱۸٪ بیمار در سال بوده و این افزایش فوق العاده نسبت به ۰/۸٪ بیمار قبل از شروع داروهای بیولوژیک بوده است.^{۱۲}

براساس داده‌های ناشی از registry (ثبت) در آلمان، ۵۱۲ بیمار مصرف کننده اتانرسپت، ۳۴۶ بیمار مصرف کننده Infiximab و ۶۰۱ بیمار کنترل که فقط DMARD گرفته‌اند، مورد بررسی قرار گرفته که انسیدانس عفونت در گروه Infiximab ۲۸/۳٪ بیمار در سال و اتانرسپت ۲۲/۶٪ بیمار در سال به طور معنی دار نسبت به گروه DMARD ۶/۸٪ بیمار در سال بوده است. عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی، برونشیت و پنومونی شایع‌ترین بیماری‌های جدی بوده‌اند.^{۱۴}

در بریتانیا، بررسی شیوع عفونت بین سال‌های ۲۰۰۱ و ۲۰۰۵ نشان داد، تعداد عفونت‌های ثبت شده در گروه داروهای بیولوژیک و DMARD تفاوتی نداشته است^{۱۵}، ولی در همان بررسی عفونت‌های جدی پوست و بافت نرم در گروه داروهای بیولوژیک بیشتر بوده و جالب اینکه عفونت‌های ارگان‌سیم‌های داخل سلولی مثل مایکوباکتریوم ها، لیستریا، لژیونلا، و سالمونلا فقط در گروه آنتی TNF بوده است.^{۱۶} پنومونی باکتریال و ویروسی، از اندوفتالمیت تا مننژیت و کولیت هموراژیک عفونی از عوارض خطرناک و جدی مصرف این داروها می‌باشد.

هر چند شدت بیماری، طول مدت بیماری و مصرف دارو از عوامل تاثیرگذار است. خطر عفونت‌های باکتریال شدید ۲ تا ۴ برابر در هنگام مصرف داروهای بیولوژیک مهار کننده TNF افزایش دارد، مخصوصاً اگر همراه با متوترکسات مصرف شوند.

دستگاه ادراری، دستگاه تنفسی فوقانی (سینوزیت) و بافت نرم پوست محل‌های شایع عفونت‌ها می‌باشد.^{۱۷}

Anakinra

مهار کننده گیرنده IL1 در سال ۲۰۰۱ برای درمان آرتریت روماتوئید در بیمارانی که به یک یا بیشتر داروهای DMARD قبلی پاسخ نداده‌اند، تأیید شده است. مطالعه بزرگ در ۱۰۰۰ بیمار مصرف کننده این دارو در مقایسه با پلاسبو خطر عفونت‌های جدی را ۲/۱٪ مقابل ۰/۴٪ نشان داده است. این مطالعه وقتی برای سه سال پی‌گیری شد میزان عفونت ۵/۳۷٪ بیمار در سال بوده در صورتیکه در گروه کنترل ۱/۶۵٪ بیمار بوده است. پنومونی و سلولیت شایع‌ترین عفونت‌ها بوده‌اند.^{۱۸}

Abatacept

یک مدولاتور کوآستیمولاتور که از طریق باند با CD80 و CD86 فعالیت سلول T را مهار می‌کند در سال ۲۰۰۵ برای بیمارانی آرتریت روماتوئید که به یک یا بیشتر DMARD یا مهار کننده آنتی TNF جواب نداده‌اند تأیید شده است.^{۱۹}

در مطالعات ATTAİN خطر عفونت در گروه Abatacept ۳۸، در مقابل ۳۲٪ گروه DMARD بوده است.^{۲۰}

نازوفارنژیت، سینوزیت، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی و برونشیت بیشترین میزان عفونت بوده‌اند.



در مطالعه ASSURE (۲۱) شیوع عفونت در گروه داروی بیولوژیک بیشتر بوده است در صورتیکه در دو مطالعه AIM^{۲۲} و ATTEST^{۲۳} افزایش خطر عفونت حتی همراه با متوترکسات افزایش نشان نمی‌دهد. در مجموع مطالعات هر چند افزایش خطر ابتلاء معنی‌دار نیست ولی استعداد به عفونت در این داروی بیولوژیک نیز بیشتر است.

Rituximab

آنتی بادی علیه آنتی ژن CD20 سطح سلول نرمال و سرطانی می‌باشد که اولین بار در سال ۱۹۹۷ برای درمان لنفوم غیر هوچکینی و در سال ۲۰۰۶ برای بیماران آرتریت روماتوئید که به یک یا بیشتر آنتی TNF جواب نداده‌اند تأیید گرفته است^{۲۴} در مطالعه DANCER^{۲۵} مقایسه عفونت در سه گروه متوترکسات تنها و متوترکسات همراه با ریتوکسیمب، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم، نشان داد خطر عفونت ۳۵٪ در گروه ترکیبی در مقابل ۲۸٪ در گروه تک درمانی بوده است. دستگاه ادراری و تنفسی محل‌های شایع عفونت بوده‌اند. در این مطالعه عفونت‌های جدی ۴/۷٪ در گروه ترکیبی نسبت به ۳/۱٪ در گروه متوترکسات به تنهایی بوده است.

مطالعه عمده دیگر REFLEX^{۲۶} خطر عفونت در گروه متوترکسات همراه ریتوکسیمب ۴۱٪ در مقایسه با گروه متوترکسات به تنهایی ۳۸٪ بوده است. پیگیری ۲ ساله بیماران در چهار گروه درمان متوترکسات به تنهایی، ریتوکسیمب به تنهایی، ریتوکسیمب همراه سیکلوفسفامید و ریتوکسیمب همراه متوترکسات تفاوتی از نظر میزان عفونت بین گروه‌ها دیده نشده است^{۲۷}.

عفونت‌های ویروسی و داروهای بیولوژیک

عدم وجود داده‌های مطالعه طولانی مدت همراه در مورد ریتوکسیمب با توجه به تکرار آن در دوره‌های درمانی، قضاوت راجع به افزایش عفونت باکتریال در رابطه با این دارو را دشوار کرده است. هر چند کاهش بارز ایمونوگلوبولین‌ها از نوع IgG و IgM به عنوان بستر ساز عمده در بروز عفونت باکتریال پس از مصرف ریتوکسیمب حائز اهمیت است^{۲۸}.

فعالیت ضد ویروسی TNF از دیر باز شناخته شده است^{۲۹}. عفونت‌های ویروسی مثل هپاتیت B (HBV)، هپاتیت C (HCV) و (HIV) در راس عفونت‌هایی هستند که داروهای بیولوژیک باعث شعله‌ور شدن آنها می‌شود.

هپاتیت B

حدود ۳۰۰ میلیون نفر در دنیا آلوده می‌باشند.^{۳۰} در مورد عود هپاتیت B پس از مصرف داروهای مهار کننده ایمنی (ایمونوساپرسیو) مطالعات محدودی وجود دارد ولی در مصرف طولانی مدت بعضی از داروها مثل متوترکسات و سیکلوسپورین، شیوع بالاتری از عود هپاتیت B گزارش شده است.^{۳۱} ولی این بیماران توأم با داروهای فوق، ترکیبات استروئیدی مصرف می‌کردند. لذا تعیین میزان و نقش این داروها به طور دقیق مشخص نیست حدود ۱۷ گزارش در رابطه با بیماران HBV که داروهای آنتی TNF مصرف کرده‌اند وجود دارد.

HBeAg منفی در ۱۵ بیمار که مصرف Infiximab داشته‌اند گزارش شده است. این گزارش‌ها در مورد اتانرسپت و Adalimumab ۲ بیمار بوده است.^{۳۲}

از بیماران فوق، عود هپاتیت B یک مورد منجر به مرگ و یک مورد منجر به پیوند کبد شده است. در یک chart Review ۴۸۰ بیمار آرتیروماتوئید واسپوندیلوآرتروپاتی که داروی آنتی TNF مصرف کرده‌اند فقط سه بیمار دچار عود و فعال شدن هپاتیت B شده‌اند.^{۳۳}

گزارش‌هایی در مورد فعال شدن هپاتیت B در بیماران دچار لنفوم دریافت کننده ریتوکسیمب وجود دارد ولی با توجه به مصرف داروهای کموتراپیضاوت دقیق در مورد آن در حاله‌ای از ابهام می‌باشد.^{۳۴} و در رابطه با عود هپاتیت B در بیماران روماتیسمی گزارشی وجود نداشته است.^{۳۵}

به نظر می‌رسد داروهای ایمونوساپرسیو جدید و قدیمی با توجه به مکانیسم عمل آنها توانایی فعالیت ویروس هپاتیت B را دارند لذا منطقی است قبل از شروع داروهای بیولوژیک، غربال‌گری برای این ویروس شامل آنتی ژن سطحی ویروس و آنتی بادی علیه این آنتی ژن صورت گیرد و درمان پروفیلاکسی در بیماران HBS آنتی ژن مثبت با آنالوگ‌های نوکلئوتیدی مثل lamivudine الزامی است.

هپاتیت C

با گرفتاری ۱۳۰ میلیون نفر در جهان یکی از معضلات بهداشتی است.^{۳۶} این هپاتیت مسئول ۳۰ درصد سیروز و ۲۵ درصد سرطان کبد می‌باشد. قبل از کشف HCV در ۱۹۸۹، بیماران دچار کرایوگلوبولینمیایه که اکثراً HCV مثبت بودند و تحت درمان سیکلوفسفامید و استروئید قرار داشتند هیچگونه گزارشی از عوارض سوء کبدی در این بیماران دیده نشده است.^{۳۷} گزارش‌هایی در ۵۰ بیمار عفونت HCV که داروهای Anti TNF مصرف کرده‌اند موجود است.^{۳۸}

ولی در کلیه گزارش‌ها، تغییرات معنی دار در میزان آنزیم‌های کبدی و HCVRNA مشاهده نشده است. مطالعه گذشته نگر روی ۱۶ بیمار HCV و یک مطالعه آینده نگر سه ماهه روی بیماران HCV



مثبت که این داروها را مصرف کرده‌اند هیچگونه تغییری در میزان ویروس و تغییرات عملکرد کبد دیده نشده است.

در مطالعه‌ای اتانرسپت همراه باریبورین و اینترفرون در بیماران هیپاتیت C، پس از ۲۴ هفته به طور معنی‌دار باعث حذف HCV RNA نسبت به گروه کنترل شده است.^{۳۹} ریتوکسیمب یکی از درمان‌های واسکولیت کرایوگلوبولینمی در ارتباط با HCV می‌باشد. هیچگونه عارضه‌ای برای کبد گزارش نشده اما افزایش RNA ویروس در بیماران دیده شده است، لذا بررسی هیپاتیت C قبل از شروع درمان الزامی است.

HIV

اولین گزارش مربوط به عفونت پلی میکروبیال شدید در یک بیمار دچار HIV که TNF Anti مصرف کرده بود گزارش شده است.^{۳۲}

مطالعه SeIian و همکاران در بیماران پسوریازیسکه HIV مثبت و مطالعه Linardaki در بیماران دچار روماتیسم پسوریازیسو HIV مثبت که اتانرسپت مصرف کرده‌اند، نشان دهنده سالم بودن دارو در این بیماران می‌باشد.^{۴۰،۴۱}

JC ویروس

لکوآنسفالوپاتی مولتی‌فوکالپیشرونده (PML) یک بیماری خطرناک و نادر در بیماران HIV مثبت، سرطان‌ها و پیوند اعضا که اغلب منجر به مرگ می‌شود.

اولین گزارش PML در مصرف Natalizumab یا آنتاگونیست integrinB_4 دیده شده است در دسامبر ۲۰۰۶ گزارشی در FDA مربوط به دو بیمار لوپوسی که داروی ریتوکسیمب گرفته بودند گزارش شد.^{۳۲} مطالعات بعدی در ۳۹ بیماری روماتیسمی دچار PML نشان داد که اکثر بیماران دچار لوپوس بوده‌اند و نکته جالب اینکه ۴۰٪ این بیماران در شش ماه گذشته داروهای ایمونوساپرسیو نگرفته بودند لذا خود بیماری لوپوس به عنوان زمینه‌ای برای PML شناخته می‌شود.^{۳۲}

سل و عفونت‌های فرصت طلب

انسیدانس سل در آمریکا حدود ۴/۶ درصد هزار نفر در سال ۲۰۰۶^{۴۲} و گزارش غیر رسمی از کاهش میزان سل در آمریکا در سال‌های اخیر می‌باشد. میزان سل در بیماران آرتریتروماتوئید حدود ۶/۲ درصد هزار گزارش شده است.^{۴۳}

در مطالعه‌ای در سوئد افزایش ۲ برابر و در اسپانیا ۴ برابر افزایش سل در بیماران آرتروماتوئید گزارش شده است.^{۴۴،۴۵}

در مطالعه تکمیلی در سوئد زمانیکه داروهای آنتی TNF وارد چرخه درمان بیماران شدند این میزان به ۴ برابر افزایش یافت.^{۴۶}

مطالعه چند ساله در اسپانیا نشان می‌دهد در افراد نرمال، شیوع سل ۲۱ بیمار در صد هزار نفر و در افراد دچار بیماری آرتروماتوئید بدون مصرف مهار کننده TNF این میزان به ۹۵ بیمار در صد هزار می‌رسد.

جالب اینکه پس از مصرف داروهای آنتی TNF در سال‌های اولیه که به راهنمای مصرف این دسته داروها عمل نمی‌شد به ۱۱۱۳ بیمار می‌رسد و در سال‌های اخیر پس از الزامی کردن راهنمای مصرف، این میزان کاهش معنی دارد پیدا کرده و به ۱۷۲ بیمار می‌رسد.^{۴۷}

در آمریکا در سال‌های ۱۹۹۸ و ۱۹۹۹ قبل از تأیید Infliximab شیوع سل ۶/۲ درصد هزار بیمار آرتريت روماتوئید و در سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۲ پس از مصرف Infliximab شیوع آن به ۵۲/۵ درصد هزار یعنی حدود ۹ برابر می‌رسد.^{۴۸}

در مطالعه‌ای پس از ورود دارو به بازار، در ۱۷ بیمار سل و ۴۸ بیمار عفونت‌های فرصت طلب شامل کاندیدیاز و هیستوپلاسموز گزارش شده است.^۶

در مطالعه saliu، از ۴۵ بیمار دچار سل پس از مصرف داروهای آنتی TNF، ۲ بیمار Infliximab ۱۹ بیمار Adalimumab و سه بیمار اتانرسپت دریافت کرده بودند.^{۴۹}

در مجموع خطر ابتلاء به سل ۴ تا ۷ برابر بیماران آرتريت روماتوئید که داروی مهار کننده TNF مصرف می‌کنند دیده شده است.

افزایش خطر در مورد مصرف اتانرسپت بسیار کمتر از داروهای دیگر است.

در مورد مصرف ریتوکسیمب در بیماران روماتیسمی گزارش مستند از شیوع سل و عفونت‌های فرصت طلب وجود دارد.

عفونت‌های پس از عمل جراحی

مطالعه آینده نگری روی ۳۱ بیمار آرتريت روماتوئید که تحت عمل جراحی پا و مچ پا قرار گرفته‌اند میزان عوارض عفونت در افرادی که مهار کننده TNF دریافت کرده‌اند با گروهی که مصرف نکرده‌اند تفاوت نشان نمی‌دهد.^{۴۹}

در مطالعه‌ای در آمریکا میزان افزایش خطر عفونت پس از عمل جراحی در ۹۱ بیمار نشان می‌دهد، ۱۰ بیمار دچار عفونت‌های جدی پس از عمل جراحی شدند که ۷ بیمار از آن‌ها آنتی TNF مصرف کرده



بودند و این مطالعه افزایش خطر عفونت را ۴/۴ برابر نسبت به گروهی که دارو مصرف نکرده‌اند نشان می‌دهد.^{۵۱}

مطالعه بر روی ۱۲۱۹ عمل جراحی روی ۷۶۸ بیمار در هلند، نشان داد قطع آنتی TNF قبل از عمل جراحی هیچگونه تاثیری بر روی میزان عفونت نداشته است.^{۵۲}

مطالعه Register در انگلیس، ۱۶۹۴ عمل جراحی که ۷۵ درصد آن جراحی‌های ارتوپدی است در گروه مصرف کننده داروهای آنتی TNF افزایش عفونت نشان داده و افرادی که در حین ۲۸ روز قبل از عمل جراحی آنتی TNF مصرف کرده‌اند ۲ برابر افزایش در میزان عفونت نشان می‌دهند.^{۵۳}

هر چند اطلاعات موجود، افزایش خطر عفونت پس از عمل جراحی را مختصر نشان می‌دهد ولی به نظر می‌رسد قطع ۱ هفته قبل از جراحی و شروع ۱ هفته بعد از آن برای داروهای بیولوژیک را به توصیه ACR باید رعایت کرد.

هر چند انجمن روماتولوژی بریتانیا ۲ تا ۴ هفته را توصیه می‌کند.

References

1. Netea MG, Radstake T, Joosten LA, Van der Meer JW, Barrera P, Kullberg BJ. Salmonella septicemia in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: association with decreased interferon-gamma production and Toll-like receptor 4 expression. *Arthritis Rheum* 2003;48:1853-7.
2. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res ClinRheumatol* 2003; 17:729- 52.
3. Hernandez-Cruz B, Cardiel MH, Villa AR, Alcocer-Varela J. Development, recurrence, and severity of infections in Mexican patients with rheumatoid arthritis. A nested case-control study. *J Rheumatol* 1998a5:1900.7.
4. . Amgen and Wyeth Pharmaceuticals Inc. ENBREL [http://www. Enbrel.com/2007](http://www.Enbrel.com/2007) [Accessed on 22-8-2007].
5. Centocor Inc. REMICADE® (infliximab). Prescribing information. Malvern (PA); Centocor Inc.; 2007.
6. Schiff MH, Burmester GR, Kent JM, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA®) in global clinical trials and US postmarketingsur-veillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:889-94.
7. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
8. Van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R. et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006.65:1478-83.
9. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weis-man MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051-65.
10. St Chair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-43.
11. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, KavanaughAF, Chartash EK, Segurado OG. Long-term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patient with



- rheumatoid arthritis: ARMADA 4-year extended study. *Ann Rheum Dis* 2005;65:753-9.
12. Cairns AP, Taggart AJ. Anti-tumour necrosis Factor therapy for severe inflammatory arthritis: two years of experience in North-ern Ireland. *Ulster Med J* 2002;71:10-5.
 13. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:617-21.
 14. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von HU, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403-12.
 15. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2368-76.
 16. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2896-904.
 17. Furst DE, the risk of infections with biologic therapies for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatoid*, 2010,327-346.
 18. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1006-12.
 19. Bristol-Meyers Squibb Company. ORENCIA[®] (abatacept). Princeton (NJ): Bristol-Meyers Squibb Company ; 2007.
 20. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353: 1114-23.
 21. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16
 22. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144:865-76.
 23. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-103.
 24. Dass S, Vital EM, Emery P. Rituximab: novel B-cell depletion therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Exp Opin Pharmacother* 2006; 7:2559-70.
 25. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz, Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active

- rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose- ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390-400.
26. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furic RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial evaluating primary efficacy and safety as twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2793-806
 27. Emery P, Sheeran T, Lehane PB, Safedabadi N, Shaw TM. Efficacy and safety of rituximab at 2 years following a single treatment in patients with active rheumatoid arthritis. 68th Annual Scientific Meeting. San Antonio, Texas, USA, October 16-21, 2004 (Abstract No. 1762)
 28. Van Vollenhoven R, Emery P, Bingham C, Keystone E, Greenwald M, Marelán LW, et al. Long-term safety data from extended follow-up and repeat use of rituximab in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(Suppl II):88.
 29. Wong GH, Goeddel DV. Tumour necrosis factors alpha and beta inhibit virus replication and synergize with interferons. *Nature* 1986; 323:819-22.
 30. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and prevention strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:983-989.
 31. Tsai FC, Hsieh SC, Chen DS, et al. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatologic patients receiving immunosuppressive agents. *Dig Dis Sci*; 2006; 51:1627-1632
 32. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Risks of immune suppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic disease and coexisting chronic viral infection. *Current opinion in rheumatology*. 2007;19:619-625
 33. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1294-7.
 34. Dai MS, Chao TY, Kao WY, et al. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Ann Hematol* 2004; 83:769-774.
 35. Perceau G, Diris N, Estines O, et al. Late lethal hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment of low-grade cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2006; 155:1053-1056.
 36. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2002; 13:2436-2441.
 37. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Hepatitis C virus infection and vasculitis. Implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Arthritis Rheum* 2002; 46:585-597.
 38. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1078-82.
 39. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004; 51:800-4



40. sellam J, Bouvard B, Masson C, Rousiere M, Villoutreix C, Lacombe K. et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Jt Bone Spine* 2007;74:197-200
41. Linardaki G, Katsarou I O, Ioannidou P, Karafoulidou A, Boki K. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2007; 34:1353-5.
42. Linardaki G, Katsarou I O, Ioannidou P, Karafoulidou A, Boki K. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2007; 34:1353-5.
43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in tuberculosis morbidity-United States, 1992-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:217-20,222.
44. 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.
45. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, Gonzalez-Alvaro I. et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1436-9.
46. Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1986-92.
47. 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. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2122-7.
48. Wallis RS, Broder M, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 3):S194-8.
49. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis Factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1125-33.
50. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int* 2004; 25:331-5.
51. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55:333-7.
52. den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J, de Jong E, de Rooij DJ, Wymenga A. et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis Factor: a large retrospective study. *J Rheumatol* 2007; 34:689-95.
53. Dixon W, Lunt M, Watson KD, Hyrich K. Anti-TNF therapy and the risk of serious post-operative infection: results from the BSR biologic register. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl II):118.