

특별한 임상 상황에서 중양괴사인자 길항제 사용

건국대학교 의학전문대학원 류마티스내과학교실

이 상 현

= Abstract =

Use of TNF Inhibitor in Particular Clinical Settings

Sang-Heon Lee

Division of Rheumatology, School of Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea

Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors have been established as therapeutic agents for treating refractory systemic rheumatic diseases including rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. While TNF inhibitors can effectively decrease the inflammation, they also decrease resistance to infection and affect immune surveillance mechanisms. Clinicians are sometimes faced with special situations such as chronic hepatitis B infection, pregnancy, complicated medical problems and older populations when prescribing TNF inhibitors. These conditions are affected by TNF inhibitors, which may induce poor clinical outcomes as well as side effects. To date, there are limited clinical data and recommendation guidelines on patients receiving TNF inhibitors in these special situations. We reviewed the effect of TNF inhibitors on each condition with review of the literatures concerning the clinical trials of TNF inhibitors in various rheumatic conditions. TNF inhibitors should be introduced carefully in special situations affecting the outcome of underlying illness, depending on the risk/benefit profiles in each case.

Key Words: TNF inhibitors, HBV, Pregnancy, Chronic renal disease, Congestive heart failure

<접수일 : 2009년 12월 11일, 수정일 : 2009년 12월 14일, 심사통과일 : 2009년 12월 15일>

※통신저자 : 이 상 현

서울시 광진구 화양동 4-12

건국대학교병원 류마티스내과

Tel : 02) 2030-7541, Fax : 02) 2030-7748, E-mail : shlee@kuh.ac.kr

본 논문은 교육과학기술부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2009-0062892).

서 론

류마티스관절염(rheumatoid arthritis, RA)의 치료는 과거부터 계속 사용되어온 항류마티스약제(disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 외에 금세기 들어 종양괴사인자(tumor necrosis factor, 이하 TNF) 길항제를 비롯한 생물학적 제제가 추가되면서 치료에 획기적 발전을 가져왔다 (1,2). 이 중 가장 많이 사용되는 TNF 길항제의 경우 국내에만 etanercept, infliximab, adalimumab 등 3가지 약제가 처방되고 있으며 향후 2가지 이상 약제가 추가 도입될 예정이다. 이미 알려진 바 감염(특히 결핵), 종양, 심부전, 루푸스 및 혈관염 등의 여러 부작용이 보고되었고, 결핵 재활성 등이 가장 문제가 되었으나 잠복결핵에 대한 치료 가이드라인이 임상에 적용되면서 상당부분 문제가 해결되었다 (3-5). 그러나 아직 장기적 안전성에 대해서는 이견이 존재하는 것이 현실이다. 특히 특수한 상황, 즉 B형 간염을 비롯한 만성 간질환, 임신부, 만성 신질환, 심부전 같은 내과적 합병증이 존재하거나 장기 기능이 떨어지고, 암 발생위험이 높은 노인 환자에서는 더욱 치료제 선택에 많은 고민을 하게 된다. 본 원고에서는 임상에서 부딪힐 수 있는 특수 상황에서 현재까지 발표된 문헌 자료를 중심으로 가이드 라인을 소개하고자 한다.

본 론

1. B형 간염 및 C형 간염

TNF 길항제는 일반적으로 바이러스와 같은 세포내 감염원에 대한 면역력을 저하시켜 바이러스 감염에 대해서는 악영향을 미치는 것으로 알려져 있다. TNF는 HBV의 복제를 억제하고 B형 간염 특이 T세포를 활성화하여 감염된 간세포로부터 HBV를 제거한다 (6-8). 이런 사실에 근거할 때 TNF길항제 사용 후 B형 간염 재활성화를 일으킬 가능성이 높아 국내와 같이 만성 B형 간염 호발 지역에서는 주의가 요구된다. 스테로이드를 비롯한 면역억제제 치료 후 B형 간염이 재활성화된 경우가 여럿 보고되고, 대부분 HBsAg 양성환자에서 나타난다 (9). 국내에서 Chung 등 (10)에 의해 발표된 자료에 의하면 TNF 길항제를

투여 받은 103명의 환자(강직성척추염 59명, 류마티스관절염 41명, 연소형 류마티스관절염 1명, 건선성관절염 1명)중 8명이 비활동성 B형 간염 보균자였고, 이들 모두 TNF 길항제 투여 전 간기능 및 HBV DNA가 정상이었다. 8명 중 1명에서 TNF 길항제 시작 후 14주에 간효소치가 상승하고, HBV DNA가 증가하는 HBV 재활성화가 발견되어 TNF 치료 중지 후 entevir 투여 후 간 기능이 회복되었다. Shale 등이 최근 보고한 자료에서도 HBsAg 양성인 환자에서 라미부딘을 TNF 길항제 투여 전 예방적 사용한 경우에는 간염 재활성화가 관찰되지 않았으나, 예방적 투여를 하지 않은 환자에서는 많게는 50%에서 간효소치 상승이나 HBV DNA 역가 증가가 확인되었고, 2명에서 전격성 간염으로 인한 사망을 보고하였다(11). 실제로 비활동성 B형 간염 보균자에서 간염 바이러스 증식에 의한 재활성화는 약 25%까지 사망률이 보고될 정도로 심각한 합병증을 유발한다고 알려져 있다. 최근 관찰연구에 의하면 TNF 길항제를 사용시 라미부딘(lamivudine) 같은 항바이러스제를 같이 투여하면 B형 간염 경과에 매우 미미한 영향(바이러스 증식 혹은 간 기능 수치에 큰 변화 없음)을 미친다는 결과가 주목할 만 하다 (12). 따라서 활동성 B형 간염이 있는 경우 면역억제 치료제 선택시 매우 신중을 기할 필요가 있고, 질병 치료를 위해 꼭 필요한 경우라면 반드시 라미부딘과 같은 항바이러스제제를 간 전문의와 상의하여 같이 투여하고, TNF 길항제 치료가 끝난 후 3~6개월까지 유지하는 것을 권고한다 (13). 그러나 라미부딘을 장기간 사용 후 발생하는 바이러스 변이(1년 30%, 5년 70%)는 향후 문제로 남아있다 (14). 2007년 AASLD 가이드라인에 의하면 면역억제제 또는 항암화학요법시 B형 간염 예방 목적으로 항바이러스제를 투여할 경우, 치료기간 12개월 미만은 라미부딘, 12개월 이상은 변이 발현이 적은 adefovir나 entecavir를 사용하도록 권장하고 있다 (15). 그러나 실제 국내 실정상 간 효소치 이상이나 HBV DNA상승이 동반되지 않는 안정형 보균자에 대해서는 라미부딘 같은 항바이러스제가 보험적용이 되지 않아 실제로 예방적 투여는 어려운 실정이다.

HCV 감염에서 TNF의 역할은 HBV와 대조적이다. 혈청 TNF 증가는 인터페론 치료의 불응성을 예고하

고, 간의 염증반응도 TNF에 의해 지속될 수 있다는 의견이 있다 (13). HCV 감염에서 TNF 길항제의 안전성은 etanercept를 투여하면서 인터페론/리바비린(ribavirin)치료를 동시에 시행했을 때 큰 부작용 없이 바이러스 제거가 빨리 이루어지는 것이 관찰되었다 (16). 따라서 TNF 길항제가 단기 치료에서 HBV와는 달리 HCV 감염에는 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보인다 (17). 그러나 일부 보고에서 TNF 길항제 치료가 HCV 연관 mixed cryoglobulinemia를 촉진한다는 결과를 보이고 있고 (18), 장기간 사용시 간경화증 및 간암 발생에 어떤 영향을 미치는지는 향후 연구를 통해 증명해야 할 과제이다. 결론적으로 단기 간 치료는 C형 간염 경과에 커다란 악 영향을 미치지 않고, 현재까지 임상 결과를 종합할 때 C형 간염이 명백한 TNF 길항제 치료의 금기사항은 아닌 것으로 판단된다.

2. 임신부에서 항TNF 치료

미국 식약청 약물 분류에 의하면 TNF 길항제는 category B에 속하는데, 이는 동물 연구에서 태아에 해가 없는 것으로 보고되었지만 인체에서 임신 여성을 대상으로 적절한 대조 임상 연구 결과는 없는 상태이다. 대부분 임상연구 결과는 류마티스관절염으로 치료받는 도중 임신된 경우를 대상으로 후향적 조사를 한 것으로 etanercept의 경우 일부 조기 출산, 자연 유산이 있었으나 기형이나 신생아 사망 같은 심각한 합병증은 보고되어 있지 않고 정상 집단에 비해 약간 높은 정도로 나타난다고 알려졌다 (19). Infliximab의 경우는 크론씨병을 대상으로 경험한 임상 예가 주로 보고되고 있는데, 일부(81명 중 각 1명)에서 팔롯사정(Tetralogy of Fallot), 장회전 이상(intestinal malrotation)이 보고되고 있지만 인과관계가 명확치 않고, 기타 기형이나 자연 유산, 조산아, 저체중아 등 비율에서 대조군과 큰 차이는 없다고 알려져 있다 (20,21). Adalimumab역시 다른 TNF 길항제에 비해 자료가 적지만 임신과 태아에 큰 영향이 없다고 알려졌다 (22).

그러나 전신성 관절염 환자에서 TNF 길항제 사용 후 VATER (VACTERL) 기형 (V: vertebral/vascular anomalies, A: anal atresia, C: cardiac anomalies, T: TE fistula, E: esophageal atresia, R: renal anomalies, L:

limb anomalies, S: single umbilical artery)을 가진 신생아 출산을 보고하면서 TNF 길항제와 이 기형간의 연관성을 시사하고 있다 (23). 2009년 Carter 등이 1999년부터 2005년 사이에 FDA에 보고된 기형 발생을 조사하여 발표하였다 (24). 총 12만 건 이상의 부작용 사례 중 총 61예의 선천성 기형이 41명의 TNF 길항제를 투여 받은 산모에서 태어난 아이에서 발생하였다. 이중 22명은 etanercept를 투여 받았고, 19명은 infliximab을 투여 받은 경우였고, adalimumab의 경우 보고되지 않았다. 심장결손과 관련된 것이 가장 흔했고, 41명 중 24명(59%)은 소위 VACTERL 관련 기형이었고, 일반 대조군에 비해 높은 비율이었지만 완벽한 VACTERL 기형은 1명에서 발견되었다. 기형 발생 41명중 24명(59%)에서는 TNF 길항제외에 다른 약제를 투여 받지 않아 TNF 길항제와 연관성을 시사하였다. 그러나 2009년 미국류마티스학회에 발표된 자가면역질환에서 TNF 길항제에 폭로된 경우 출산율, 기형발생 및 신생아 합병증 등에 대한 전향적 연구인 OTIS (Organization of Teratology Information Specialists)의 중간결과로는 VACTERL 관련 기형 발생 증가가 없었다(unpublished data). 그러나 현재 근거를 기반으로 할 때 임신 전에 혹은 임신 중에 TNF 길항제를 계속 사용하는 것을 권고할 수 없다. 본 약제를 사용중인 여성이라면 임신 전 적절한 시점에 약제를 끊는 것이 안전하다. 일반적으로 반감기를 고려하여 etanercept의 경우 임신 2주 전에, infliximab은 6개월 전에, adalimumab은 5개월 전에 끊을 것을 권고하고 있다. 그러나 피할 수 없던 경우라면 임신을 안 시점부터 약제 중단 후 산부인과 전문의와 상의하여 정밀 산전 검사를 하면서 임신을 유지할 수 있다 (25).

3. 만성 신질환 환자

류마티스관절염 치료에 사용하는 비스테로이드 항염제 및 항류마티스약제는 신장 독성이 있어 만성 신질환 및 신부전 환자에서 사용이 어렵다 (26). 특히 cyclosporine, methotrexate (MTX), D-penicillamine 등은 신기능 저하 및 단백뇨 등 신장 부작용이 자주 일어난다 (27). 특히 MTX는 류마티스관절염 치료에 가장 중요한 핵심 약물로 장기간 사용시 신기능 장애를 유발하여 혈중 농도 증가로 독성이 우려된다.

특히 노인 및 신기능 저하 환자에서는 이런 효과가 자주 발생한다. 따라서 신기능 저하 환자에서 TNF 길항제는 MTX를 대체할 수 좋은 치료 선택이 될 수 있으나 아직 만성 신질환 및 신기능 저하 환자에서 임상 경험은 아직 많지 않다. 증례보고를 통해 혈액투석 시행 중인 류마티스관절염 환자에서 infliximab, etanercept 사용시 신기능 저하 및 급성 독성 작용이나 부작용 없이 안전하였다고 하고 (28,29), 국내에서도 Cho 등이 국내 환자에서 경도의 신기능 저하(혈청 크레아티닌 1.4~1.6 mg/dL)를 보이는 3명의 류마티스관절염환자에서 etanercept을 일반 상용량(25 mg 1주 2회 피하주사) 투여 시 급성 부작용 및 독성 없이 잘 치유하였다고 보고하여 만성 신 질환에서 TNF길항제가 좋은 대안일 가능성을 시사하였다 (30). 그러나 신기능 저하시 면역 조절 물질의 변화로 인해 면역체계의 변화와 감염에 취약한 가능성을 고려할 때 중등도의 신기능 저하 환자에서 투석 치료 전에 안전하게 지속적 사용할 수 있는지는 향후 지켜봐야 할 부분이다.

4. 심혈관계 질환과 합병증이 있는 환자

TNF- α 는 심혈관계에 다양한 영향을 미칠 수 있고, 과도한 TNF 생성은 심부전과 상관 있다는 연구에 근거하여 (31) TNF 길항제를 심부전 치료에 응용한 임상 연구가 있었다 (32). 그러나 심부전을 호전시키지는 못하고, 오히려 심부전을 악화시킨다는 연구 결과가 나오면서 심부전 환자에서 TNF 길항제 사용에 주의 경보가 커졌다 (33,34). 따라서 현재 연구 결과에 근거하여 NYHA class III, IV에 해당하는 환자에서 TNF 길항제를 처방하지 않는 것이 좋으며, 치료 중 심부전이 발생하는지를 주의 깊게 관찰할 필요가 있고, 발생할 경우에는 즉시 약제를 중단하는 것이 바람직하다. 반면 TNF 길항제는 강력한 염증 억제 치료이고, 동맥경화증의 발생 원인이 염증에 기인한다는 학설이 우세하고, 류마티스질환 같은 만성 염증성 질환에서 심혈관계 합병증의 위험성이 높다는 임상적 근거에서 조기에 TNF 길항제를 사용하여 염증을 조기에 조절하는 것이 전반적 심혈관계 합병증을 감소시킬 수 있다는 의견도 있다 (35,36).

결론적으로 심부전이 심한 환자에서 항TNF제는 사용을 되도록 피하는 것이 좋지만 심부전이 경미하

거나 없는 환자에서 장기적 TNF 억제제의 사용에 대해서는 향후 축적될 임상 결과에 의존할 수 밖에 없고, 환자 개개인 별로 이해 득실을 고려하여 처방해야 할 것이다.

5. 노인 환자

평균 수명의 증가로 인해 류마티스관절염을 비롯한 전신성 류마티스질환에서도 고령 환자가 많아지면서 TNF 길항제 같은 생물학적 제제를 계속 투여하는지에 대한 논란이 있다. 특히 노인에서는 면역기능의 저하로 인한 감염이 주된 사망 원인이 되고, 암 발생이 호발하는 연령이므로 주의가 필요하다. 노화는 전신적 기능의 저하를 의미하고, 신체 항상성 메커니즘에 장애와 스트레스에 대한 저항력 부족을 야기한다. 구체적으로 심장기능의 저하(전체 심부전의 50% 이상이 65세 이상), 암 발생 증가(모든 암의 약 50%에서 65세 이상 노인 차지 비중이 11%), 신 기능(사구체 여과율)의 점진적 감소, 골수량 및 기능 감소, 피부 저항력 감소, 세균 감염(폐렴, 요로 감염, 패혈증 등)의 증가, 결핵 등 만성 감염 위험도 증가 등을 들 수 있다 (37). 약물 역동학에도 영향을 미쳐 골수억제, 심장 독성, 신기능 저하, 신경 독성 등 부작용에 취약해진다 (38). Fleishman 등이 etanercept를 투여 받은 총 3,893명의 환자를 분석하였는데, 이 중 65세 이상이 597명으로 15.3%를 차지하였다. 효과 면에서 젊은 환자와 차이점은 없었고, 신경 탈수초(demyelination)의 이상은 발견되지 않았으나 전반적으로 중증 감염의 빈도가 높게 나타났고, 통계적으로 유의하지 않으나 종양이나 심혈관계 부작용이 높은 경향을 보였다 (39). Bongartz 등은 infliximab 혹은 adalimumab을 투여받은 3,493명의 류마티스관절염환자와 위약과 MTX을 투여 받은 1,512명의 환자를 대상으로 메타분석을 한 결과 연령에 따른 유의한 부작용의 증가는 없었다고 발표했으나 류마티스관절염환자에서 전반적으로 암 발생 증가(odd ratio 3.3), 중증 감염 (odd ratio 2.0)이 잘 일어난다고 분석하였다 (40). 일본에서 Takeuchi 등이 보고한 바에 의하면 infliximab을 사용한 5,000명의 류마티스관절염환자를 대상으로 시판 후 조사에서 세균성 폐렴이 고령, 남성, 진행성 관절염 및 만성 폐쇄성 폐질환에서 위험성이 높고, 결핵 발생이 고령에서 높고 평균

연령이 약 66.1세로 보고하여 노인 환자에서 주의가 요구된다고 보고하였다 (41). 다음으로 고려할 것이 고령에서는 암 발생이 호발 하므로 TNF 길항제 사용시 암 발생 증가에 대한 우려이다. Stone 등은 베게너 육아종(Wegener's granulomatosis)에서 질환 완해를 위한 표준 치료법(cyclophosphamide 등) 외에 etanercept를 추가 했을 때 위약과 대조 연구를 전향적으로 조사하였다 (42). 총 180명의 환자를 대상으로 27개월간 추적 조사하였는데, 치료 면에서 위약과 큰 차이가 없었으나 암 발생에서는 치료기간 및 추적 조사 기간에 etanercept 투여 군에서 유의한 암 발생 증가가 관찰되었다. 추적 조사기간 동안 etanercept군에서 6개의 암(대장암 2, 신세포암 1, 유방암 1, 담도암 1, 지방육종 1)이 관찰되었고, etanercept 중지 후 6개월 내로 3개의 암(전립선암, 신세포암, 담도암)이 발견되었다. 이들 모두에서 61세 이상에서 발견되어 대조군에 비해 뚜렷하게 고령에서 발생하였다. 따라서 고령 환자에서 TNF 길항제 투여시 고형암 발생 증가를 경고하였다. Rennard 등도 만성 폐쇄성 질환을 대상으로 조사하였다. 만성폐쇄성 질환은 TNF가 높게 나타나는 호흡기계 염증질환으로 157명에서는 infliximab을 투여하고, 77명에서는 위약 투여하여 총 44주간 관찰한 결과, infliximab군에서 9명(9/157, 폐암 4, 후두암 2, 유방암 1, 신세포암 1, 호지킨 림프종 1)에서 암 발생이 나타났고, 위약군에서는 1명(1/77, 전립선암)에서 발생하여 유의한 증가를 보였다 (43). 이상의 결과를 종합할 때 노인 환자에서 TNF 길항제 투여시 임상적 암 발현 촉진 가능성을 시사하였다. 향후 장기적 전향연구로 확인해야 할 부분이지만 고령 환자에서 TNF 길항제 선택 시 충분히 고려해야 할 부분으로 여겨진다.

결 론

류마티스관절염 등 전신성 류마티스 질환에서 TNF 길항제의 사용은 점차 보편화되는 상황이며 치료 성적을 향상시키는데 많이 기여하고 있고, 특히 기존 항류마티스 약제에 반응하지 않는 난치성 환자에게 커다란 희망이 되고 있다. 그러나 일부 특수한 상황(B형간염, 임신, 내과적 질환 합병, 노인)에서는 TNF 길항제가 기존 질병 경과에 악영향을 미치거나 감

염, 암 발생 등 합병증을 초래하기도 한다. 따라서 이들 환자에서 좀 더 세심한 주의와 지식이 필요하며, 기존 질환과의 득과 실을 따져 TNF 길항제의 선택에 신중을 기해야 한다. 아직 이런 특수 상황에서 많은 경험이 없고, 대부분이 산발적 증례보고나 소규모 후향적 연구에 의존하는 현 시점에서 정확한 가이드라인을 제시하는 데는 많은 어려움이 있다. 그러나 TNF 길항제 사용이 약 10년이 넘는 시점에서 많은 임상 경험과 및 보고가 축적되고 전향적 연구결과가 발표될 예정으로 향후 이런 특별한 상황에서 좋은 가이드라인을 제시할 것으로 기대한다.

참고문헌

- 1) Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
- 2) Hyrich KL, Deighton C, Watson KD, Symmons DP, Lunt M. Benefit of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1323-7.
- 3) Winthrop KL, Chiller T. Preventing and treating biologic-associated opportunistic infections. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:405-10.
- 4) Chikura B, Sadananda V, Usman-Saeed M. Comment on: Screening for Mycobacterium tuberculosis prior to anti-TNF therapy--an audit of impact of the British Thoracic Society guidelines on rheumatology practice in an area of low Mycobacterium tuberculosis prevalence. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1331-2.
- 5) Cush JJ. Unusual toxicities with TNF inhibition: heart failure and drug-induced lupus. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(5 Suppl 35):S141-7.
- 6) Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol* 2001;19:65-91.
- 7) Herbein G, O'Brien WA. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors in viral pathogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:241-57.
- 8) Kasahara S, Ando K, Saito K, Sekikawa K, Ito H, Ishikawa T, et al. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 2003;77:2469-76.
- 9) Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosup-

- ppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113:3147-53.
- 10) Chung SJ, Kim JK, Park MC, Park YB, Lee SK. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol* 2009;36:2416-20.
- 11) Shale MJ. The implications of anti-tumour necrosis factor therapy for viral infection in patients with inflammatory bowel disease. *Br Med Bull* 2009; 92:61-77.
- 12) Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euler-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.
- 13) Thiele DL. Is anti-TNF therapy safe in patients with rheumatic disease who also have concurrent B or C chronic hepatitis? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3:130-1.
- 14) Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36:687-96.
- 15) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
- 16) Li S, Kaur PP, Chan V, Berney S. Use of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol* 2009;28:787-91.
- 17) Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1366-71.
- 18) Vauloup C, Krzysiek R, Greangeot-Keros L, Wendling D, Goupille P, Brault R, et al. Effects of tumor necrosis factor antagonist treatment on hepatitis C-related immunological abnormalities. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:290-3.
- 19) Sinha A, Patient C. Rheumatoid arthritis in pregnancy: successful outcome with anti-TNF agent (Etanercept). *J Obstet Gynaecol* 2006;26:689-91.
- 20) Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385-92.
- 21) Burt MJ, Frizelle FA, Barbezat GO. Pregnancy and exposure to infliximab (anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody). *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:465-6.
- 22) Mishkin DS, Van Deinse W, Becker JM, Farraye FA. Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12: 827-8.
- 23) Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol* 2006;33:1014-7.
- 24) Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009;36:635-41.
- 25) Skomsvoll JF, Wallenius M, Koksvik HS, Rodevand E, Salvesen KA, Spigset O, et al. Drug insight: anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:156-64.
- 26) Kremer JM, Petrillo GF, Hamilton RA. Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy. *J Rheumatol* 1995;22: 38-40.
- 27) Schiff MH, Whelton A. Renal toxicity associated with disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:196-208.
- 28) Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003;48:2019-24.
- 29) Hammoudeh M. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:357-9.
- 30) Cho SK, Sung YK, Park S, Bae SC. Etanercept treatment in rheumatoid arthritis patients with chronic kidney failure on predialysis. *Rheumatol Int* 2009. Epub ahead of
- 31) Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323:236-41.

- 32) Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y, Ferraccioli G. TNF-alpha, rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma. *Autoimmun Rev* 2005;4: 153-61.
- 33) Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-602.
- 34) 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.
- 35) Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;58:667-77.
- 36) Danila MI, Patkar NM, Curtis JR, Saag KG, Teng GG. Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: are we any wiser? *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:327-33.
- 37) Goronzy JJ, Fujii H, Weyand CM. Telomeres, immune aging and autoimmunity. *Exp Gerontol* 2006; 41:246-51.
- 38) Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009;41:67-76.
- 39) Fleischmann R, Iqbal I. Risk: benefit profile of etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. *Drugs Aging* 2007;24:239-54.
- 40) Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama* 2006;295:2275-85.
- 41) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:189-94.
- 42) Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, Tibbs AK, Sejismundo LP, Min YI, et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1608-18.
- 43) Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, Long W, Ramsdell J, Allison J, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:926-34.