

항 TNF 제제로 치료한 류마티스관절염 환자에서 발생한 심각한 감염의 발생 빈도

경상대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 충북대학교 의과대학 내과학교실²,
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실³

김현옥¹ · 강귀영² · 주지현³ · 김호연³ · 박성환³

= Abstract =

The Incidence of Serious Infection among Rheumatoid Arthritis Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Antagonists

Hyun-Ok Kim¹, Kwi Young Kang², Ji Hyeon Ju³, Ho-Youn Kim³, Sung-Hwan Park³

*Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of
Medicine, Jinju¹, Department of Internal Medicine, Chungbuk National University
College of Medicine, Cheongju², Department of Internal Medicine,
The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul³, Korea*

Objective: We wanted to investigate the incidence of serious infections among the rheumatoid arthritis (RA) patients who were treated with tumor necrosis factor α (TNF- α) antagonists.

Methods: We enrolled the 175 RA patients who were treated with TNF- α antagonists for at least 3 months during February 2003 to July 2008, and these patients were in the SMART-b cohort of Kangnam St. Mary's hospital. Patients were prescribed infliximab, etanercept or adalimumab. The data was retrospectively collected.

Results: The incidence of serious infections among the RA patients treated with TNF- α was significantly increased according to the survival analysis, as compared with that of those patient treated with conventional DMARDs ($p < 0.01$). The most common serious infection was pneumonia. There was no significant difference in the incidence of serious infections among the three TNF- α antagonists used in this study ($p = 0.96$). But the serious infections occurred more often in the patients who received more than 10 mg methotrexate (MTX) per week ($p = 0.02$).

<접수일 : 2010년 5월 18일, 수정일 : 2010년 6월 2일, 심사통과일 : 2010년 6월 8일>

※통신저자 : 박 성 환

서울시 서초구 반포동 505번지

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 류마티스내과

Tel : 02) 590-1427, Fax : 02) 3476-2274, E-mail : rapark@catholic.ac.kr

본 연구는 일부 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A084794).

Conclusion: RA patients treated with TNF- α antagonists had a higher incidence of serious infection. Therefore, close monitoring for serious infection is needed for RA patients who are receiving TNF- α antagonists.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Serious infection, TNF- α antagonists

서 론

류마티스관절염은 전신적, 염증성의 자가면역 질환이다 (1). TNF- α 는 염증과 면역반응과 숙주 방어 기전에 중요한 역할을 한다 (2). TNF- α 는 류마티스관절염의 발병기전에 있어 중요한 역할을 하는 사이토카인 중에 하나로 알려져 있다. 항 TNF- α 제제로 치료하였을 경우 염증부위에 염증을 유발하는 사이토카인을 불활성 시키며 혈액으로부터 염증세포가 관절에 모이게 하는 것을 감소시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (3). 따라서 최근 TNF- α 를 차단하는 항 TNF- α 제제의 사용이 증가 하고 있으며 etanercept, infliximab, adalimumab이 국내에서 처방 가능한 대표적인 항 TNF- α 제제이다. 항 TNF 제제가 류마티스관절염 환자에서 염증반응의 감소와 함께 관절의 파괴에 대한 억제 효과가 있다는 보고가 있다 (4,5). 따라서 이러한 항 TNF 제제는 류마티스관절염을 포함한 건선과 건선관절염, 강직성척추염 그리고 크론씨 병에도 사용되고 있다 (6,7).

류마티스관절염 환자의 경우 건강한 대조군에 비해 감염에 대한 위험도가 높다고 일반적으로 알려져 있다 (8). 특히 항 TNF- α 제제의 사용이 증가됨에 따라 감염을 포함한 부작용에 대한 관심이 증가되었고 실제로 입원을 필요로 하며 비경구적 약물의 투여가 필요한 심각한 감염(serious infection)에 대한 보고도 있다 (9-11). 항 TNF- α 제제로 치료 받은 류마티스관절염 환자에서 심각한 감염에 대한 보고는 결과가 다양하게 나타나고 있다. 항 TNF- α 제제를 사용하는 환자에서 심각한 감염의 빈도가 증가한다는 보고가 있었고 (12,13), 또한 최근에 발표 한 메타분석에서는 infliximab 혹은 adalimumab을 사용한 환자에서 심각한 감염의 빈도가 증가한다고 보고 하였다 (14). 하지만 다른 역학조사에서는 이와는 상반된 내용으로 심각한 감염에 대한 발생 빈도의 증가를 발

견할 수 없다는 보고들도 있었다 (15-17).

이와 같이 상이한 결과들이 보고 되고 있는 가운데 저자들은 국내에서 항 TNF- α 제제를 사용중인 류마티스관절염 환자를 대상으로 심각한 감염의 발생과 그와 연관된 관련인자를 알아 보고자 후향적 연구를 시행 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 2월부터 2008년 7월까지 가톨릭대학교 강남성모병원 류마티스센터에 내원한 환자 중에서 American Collage of Rheumatology (1987)의 진단기준에 의해 류마티스관절염으로 진단받고 항 TNF- α 제제를 3개월 이상 투여 받은 환자 175명을 대상으로 하였고, 대조군으로는 일반적인 항류마티스 약물(disease modify anti-rheumatic drug, DMARD)만 투약 받고 있는 류마티스관절염 환자 중에서 환자 375명을 무작위로 선정하였다. 자료 수집은 의무기록을 중심으로 후향적인 방법으로 시행하였다. 연령, 성별, 진단 당시의 나이, 동반 질환, 복용하고 있는 약물 및 입원력에 대한 기초적인 자료를 조사하였다.

2. 방법

심각한 감염의 정의는 입원을 필요로 하며 비경구적 약물의 투여가 필요한 경우로 정의 하였다 (6). 항 TNF- α 제제는 adalimumab, etanercept, infliximab으로 3가지 종류가 사용되었다. 항 TNF- α 제제를 투약 받은 군과 DMARD만을 투약 받고 있는 군을 대조군으로 설정하였으며 두 군간에 환자의 나이, 성비, 이환기간, 기저 질환, 메토트렉세이트(methotrexate, MTX)와 스테로이드 사용량 그리고 심각한 감염의 발생에 대해서도 비교하였다. 또한 항 TNF- α 제제를 투약 받은 군 내에서 3가지 항 TNF- α 제제의 종류에 따른 심각한 감염의 발생에 대한 빈도와 관련요

인에 대한 비교를 시행하였다.

3. 통계 분석

Independent T test, Chi-square test, survival analysis (Kaplan-Meier)을 SPSS (statistical package for the social science) software (ver 13.0)을 이용하여 분석하였다. $p < 0.05$ 미만을 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 항 TNF- α 제제를 투여 받은 군과 일반적인 DMARD 사용 군과의 비교

항 TNF- α 제제를 투여 받은 군 175명의 환자들의 연령 분포는 11세에서 77세였고, 평균 연령은 51.7 ± 12.4 세였다. 남녀 분포는 여자가 149명(85.1%)였고, 남자가 26명(14.9%)였고, 평균 유병기간은 11.0 ± 7.7 년이었다. 또한 일반적인 DMARD를 투여받은 군 375명의 환자들의 연령 분포는 22세에서 84세였고, 평균 연령은 53.9 ± 12.8 세였다. 남녀 분포는 여자가 326명(86.9%)였고, 남자가 49명(13.1%)였고, 평균 유병기간은 10.6 ± 3.8 년이었다. 두 군간에 나이와 남녀 분포 그리고 MTX의 사용량은 통계적인 차이가 없었으나 질병의 유병기간은 항 TNF- α 제제를 투여

받은 군에서 통계적으로 유의하게 더 길었다($p < 0.01$).

평균 일일 스테로이드 용량은 항 TNF- α 제제를 투여받은 군에서 투약을 받지 않는 환자가 44명(25.1%), 5 mg 이하가 115명(65.7%), 5~10 mg이 15명(8.6%), 10 mg 이상 투여받는 환자가 1명(0.6%)였으며 일반적인 DMARD군에서는 투여받지 않는 환자가 15명(4.0%), 5 mg 이하가 321명(85.6%), 5~10 mg이 39명(10.4%)이었다. 두 군간의 기저질환 역시 통계적으로 큰 차이가 없었다(표 1).

항 TNF- α 제제를 투여받은 군에서 심각한 감염의 발생은 14예(8.0%)에서 있었으며 발생 빈도의 순서로 살펴 보면 폐렴이 4예(2.3%)로 가장 많았고 herpes zoster 감염이 3예(1.7%), 결핵, 농양 그리고 연조직염이 각 2예(1.1%)였고 부비동염이 1예(0.6%)의 순서로 나타났다. 일반적인 DMARD군의 경우 심각한 감염이 19예(5.1%)에서 발생하였으며 역시 빈도 순서로 살펴 보면 폐렴과 herpes zoster 감염이 각 4예(1.1%)로 가장 많았으며 연조직염과 신우신염이 각 3예(0.8%), 결핵이 2예(0.5%), 농양, 부비동염 그리고 상기도 감염이 각 1예(0.3%)의 순서로 발생하였다(표 2). 두 군 모두에서 폐렴이 가장 흔한 심각한 감염의 원인이었다. 항 TNF- α 제제를 투여 받은 군에서 발생한 결핵의 경우 결핵 피부반응 검사(PPD

Table 1. Baseline characteristics of enrolled RA patients

Characteristics	TNF- α antagonists group (%)	Conventional DMARDs group (%)	p-value
Number of patients	175	375	
Age (years)	51.7 ± 12.4	53.9 ± 12.8	$p=0.05$
Male : Female (%)	26 (14.9) : 149 (85.1)	49 (13.1) : 326 (86.9)	$p=0.57$
Duration of disease (years)	11.0 ± 7.7	9.5 ± 5.5	$p < 0.01$
Dose of MTX (mg)	11.0 ± 4.3	10.6 ± 3.8	$p=0.09$
Dose of prednisolone (%)			$p < 0.01$
0 mg	44 (25.1)	15 (4.0)	
< 5 mg	115 (65.7)	321 (85.6)	
5~10 mg	15 (8.6)	39 (10.4)	
> 10 mg	1 (0.6)		
Comorbid conditions (%)			
Hypertension	25 (14.3)	80 (21.3)	$p=0.05$
Diabetes mellitus	16 (9.1)	25 (6.7)	$p=0.30$
Cardiac disease	7 (4.0)	11 (2.9)	$p=0.51$
Renal disease	2 (1.1)	10 (2.7)	$p=0.26$
Pulmonary disease	6 (3.4)	27 (7.2)	$p=0.08$

Table 2. Incidence of serious infection in RA patients

Serious infection	TNF α antagonists group (%)	Conventional DMARDs group (%)
Pneumonia	4 (2.3)	4 (1.1)
Herpes zoster	3 (1.7)	4 (1.1)
Tuberculosis	2 (1.1)	2 (0.5)
Abscess	2 (1.1)	1 (0.3)
Cellulitis	2 (1.1)	3 (0.8)
Sinusitis	1 (0.6)	1 (0.3)
Pyelonephritis		3 (0.8)
Upper respiratory infection		1 (0.3)
Total	14 (8.0)	19 (5.1)

skin test)에서 음성을 보인 환자에서 발생하였으며 1예는 결핵성 복막염의 형태로 나타났다. 두 군간에 심각한 감염의 발생에 대한 생존 분석을 하였을 때 항 TNF- α 제제를 투여 받은 군에서 통계적으로 유의하게($p < 0.01$) 심각한 감염의 발생 빈도가 증가하였다(그림 1).

2. 항 TNF- α 제제를 투여받은 군내에서 비교

항 TNF- α 제제는 3가지 종류를 사용하였으며 사용한 빈도 순서로 보면 etanercept가 109명(62.3%)의 환자에게 사용되었고, adalimumab이 42명(24.0%), 그리고 infliximab이 24명(13.7%)의 순서로 사용되었다. 평균 사용기간은 infliximab이 1.4 ± 0.9 년이었고 etanercept가 1.2 ± 1.1 년 그리고 adalimumab이 1.1 ± 1.1 년으로 가장 많이 사용한 제제는 etanercept였으며 가장 오랜 기간 사용한 제제는 infliximab이었다. 심각한 감염이 발생한 14예와 나머지 환자를 비교 하였을 때 심각한 감염이 발생한 군의 평균 연령은 연령 분포는 30세에서 61세였고, 평균 연령은 48.4 ± 9.3 세였다. 남녀분포는 여자가 11명(78.6%)였고, 남자가 3명(21.4%)였고, 평균 진단 당시 나이는 35.6 ± 12.0 세였고, 평균 유병기간은 12.8 ± 8.6 년이었다. 나머지 심각한 감염의 발생이 없었던 군은 평균 연령이 연령 분포는 11세에서 77세였고, 평균 연령은 52.0 ± 12.6 세였다. 남녀 분포는 여자가 138명(85.7%)였고, 남자가 23명(14.3%)였고, 평균 진단 당시 나이는 41.3 ± 12.9 세였고, 평균 유병기간은 10.9 ± 7.6 년으로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(표 3). 스테로이드

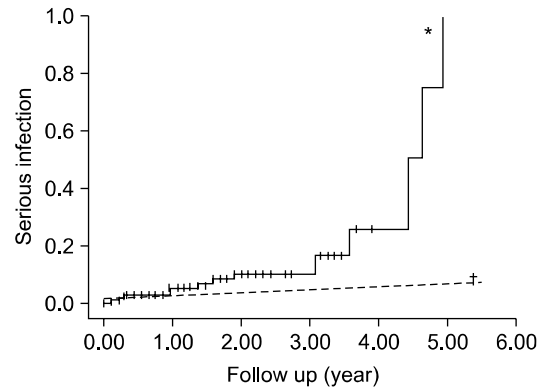


Fig. 1. Incidence of serious infection in rheumatoid arthritis patients according to TNF- α antagonists exposure ($p < 0.01$). *TNF- α antagonists group, †conventional DMARDs group.

의 사용량과 기저질환의 차이도 두 군간에 없었다(표 3). 각 항 TNF- α 제제간의 심각한 감염의 발생에 따른 생존 분석을 하였을 때 각 제제간의 심각한 감염의 발생에 있어서 통계적인 차이를 보이지는 않았다($p = 0.96$) (그림 2). 또한 항 TNF- α 제제를 사용한 나이에 따라 분류하여 65세를 기준으로 심각한 감염의 발생 빈도를 비교 하였으나 통계적인 차이는 없었으며($p = 0.25$), 질병의 유병 기간(5년 이하, 5년에서 10년 사이, 10년 이상)에도 차이는 없었고($p = 0.97$), 발생나이에 따라(20세 이하, 20세에서 50세 사이, 50세 이상)비교 하였지만 역시 통계적인 차이는 없었다($p = 0.95$). 하지만 MTX의 용량에 따라 분류 하였을 때 10 mg/주 이하로 투여 한 군에 비해 10 mg/주 초과로 투여한 군에서 심각한 감염의 발생이 통계적으로 더 높게 나타났다($p = 0.02$).

또한 항 TNF- α 제제를 사용하고 있는 환자에서 악성 종양이 3예에서 발생 하였으며 각각 B세포 임파종, 유방암, 위암이 각 1예에서 항 TNF- α 제제를 사용하는 중에 발생 하였다.

고 찰

본 연구에서는 류마티스관절염 환자 중 항 TNF- α 제제를 사용한 환자군에서 일반적인 DMARDs를 투약한 환자군보다 심각한 감염의 발생빈도가 높다는 것을 보여 준다. 일반적으로 류마티스관절염 환자는

Table 3. Characteristics in RA patients exposed to TNF α antagonists according to serious infection

Characteristics	Serious infection	Non-serious infection	p-value
Number of patients	14	161	
Age of patients (years)	48.4 \pm 9.3	52.0 \pm 12.6	p=0.3
Age of RA diagnosis (years)	35.6 \pm 12.0	41.3 \pm 12.9	p=0.13
Male : Female (%)	3 (21.4) : 11 (78.6)	23 (14.3) : 138 (85.7)	p=0.47
Prednisolone			p=0.98
0 mg	4	40	
\leq 5 mg	9	106	
5 ~ 10 mg	1	14	
> 10 mg		1	
Comorbid conditions (%)			
Hypertension	1	24	p=0.43
Diabetes mellitus	1	15	p=0.79
Cardiac disease		7	p=0.43
Renal disease		2	p=0.68
Pulmonary dis	1	5	p=0.43

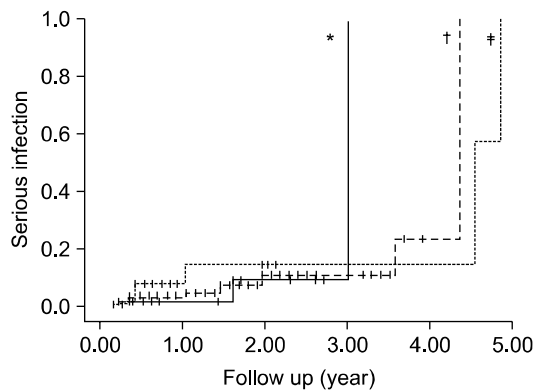


Fig. 2. Incidence of serious infection among TNF- α antagonists (p=0.96). *Infliximab, †Etanercept, ‡Adalimumab.

질병 자체의 T세포의 이상을 포함하는 면역이상과 스테로이드를 포함한 다른 면역억제제의 사용으로 인해 건강 대조군에 비해 감염의 빈도가 높다는 보고가 있다 (8). 류마티스관절염 환자에서 입원을 요하는 주된 감염 부위는 관절, 호흡기 계통, 피부로 알려져 있으며 (8), 본 연구에서도 항 TNF- α 제제군과 일반적인 DMARDs 투약군 전체를 보면 폐렴과 상기도 감염이 9예(1.6%), 연조직염이 5예 (0.9%)로 높은 비율을 차지 하고 있는 것이 이전의 보고들과 일치하며 특이할 사항은 herpes zoster의 발생이 7

예(1.3%)로 두 번째로 높다는 것이 특징이다. 전신 홍반루푸스의 경우 herpes zoster의 발생 빈도가 높다는 보고가 있으며 이는 varicella zoster virus의 재활성에 관여하는 T세포 면역의 결핍과 연관이 있다고 알려져 있다 (18,19). 하지만 류마티스 관절염의 경우 MTX를 투여 한 경우 herpes zoster의 발생이 증가 한다는 보고가 있었고 또한 항 TNF- α 제제도 herpes zoster의 발생에 영향을 미친다고 알려져 있으며 실제로 각종 류마티스 질환에서 항 TNF- α 제제를 사용한 군에서 herpes zoster의 발생률이 3%로 보고된 바 있었다 (20). 또한 이 연구에서도 항 TNF- α 제제를 사용한 군에서 2.3%의 herpes zoster 발생률을 보이고 있다. 따라서 herpes zoster의 발생이 높은 비율을 차지한 것은 류마티스관절염 자체 보다는 항 TNF- α 제제나 MTX를 투여 한 것이 원인으로 생각된다.

TNF는 잠복결핵을 감싸는 육아종을 형성하여 결핵에 대한 방어에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (21). 항 TNF- α 제제를 사용하는 경우 주로 잠복결핵의 재활성으로 인해 결핵이 발생하는 것으로 알려져 있으며 현재 사용중인 항 TNF- α 제제인 adalimumab, infliximab, etanercept는 모두 다 결핵의 발생과 연관이 있다고 알려져 있다 (22,23). 따라서 항 TNF- α 제제를 사용하기 전에 결핵에 대해 사전 검사를 시행하도록 권장하고 있다 (22). 특히 inflix-

mab의 경우 상당수의 결핵과 연관된 증례가 보고되었으며 이러한 증례의 절반 이상이 폐외결핵이었다 (24). 국외의 한 보고에 의하면 류마티스관절염 환자에서 결핵의 유병률이 건강한 대조군에 비해 약 2배 정도 증가하였고 항 TNF- α 제제를 사용한 군에서는 약 4배 정도 증가했다는 보고가 있다 (21). 본 연구에서도 총 4예(0.7%)의 결핵이 발생하였고 항 TNF- α 제제군과 일반적인 DMARDs 투약군 각각 2예가 발생되었다. 특히 항 TNF- α 제제를 사용하는 군에서 발생한 2예의 결핵의 경우 사전 검사로 시행한 피부반응검사서 음성 소견을 보인 환자에서 발생하였으며, 이 중 1예는 adalimumab을 사용하고 4개월 후에 복수를 동반한 복막결핵의 형태로 발생하였다. 이는 adalimumab을 투여 후 발생한 복막결핵에 대한 국외의 보고와 유사한 증례였다 (25). 따라서 항 TNF- α 제제를 투여할 경우 폐결핵 이외에 폐외결핵의 발생 가능성에 대해서도 주의 깊게 관심을 가져야 할 것으로 생각된다. 본원의 경우 결핵이 발생한 또 다른 1예의 경우 사용한 항 TNF- α 제제는 etanercept였으며 infliximab을 투여 받은 환자에서는 결핵이 한 건도 발생하지 않았다.

항 TNF- α 제제로 치료받고 있는 군에서 심각한 감염이 발생한 군과 그렇지 않은 군을 비교하였을 때 인구학적 특성이나 동반된 질환 등에는 차이가 없었다. 또한 항 TNF- α 제제 간에 심각한 감염의 발생 차이는 관찰되지 않았다. 일반적으로 elderly onset rheumatoid arthritis (EORA)의 기준이 60세 혹은 65세 이후에 발생한 류마티스관절염을 의미한다 (26). 또한 65세 이상의 류마티스관절염 환자에서 심각한 감염이나 결핵 등의 발생이 증가한다는 보고가 있었다 (2). 따라서 65세 이상의 고연령층에서도 항 TNF- α 제제를 사용할 수 있으며 또한 점차 고령화 되는 환자들이 증가함에 따라 항 TNF- α 제제가 고연령층에서 투여되는 빈도도 증가 할 것으로 생각 되어 65세를 기준으로 심각한 감염의 발생을 비교 하였지만 두 군간에 심각한 감염의 발생빈도는 차이가 없었다. 하지만 MTX의 용량을 10 mg/주를 기준으로 분류하였을 때 MTX의 용량이 10 mg/주 이상인 군에서 심각한 감염의 발생 빈도가 더 높게 측정되었으며 이는 질병의 활성이 그 만큼 더 심한 군에서 면역억제제를 더 많이 사용한 것이 심각한 감염의 발

생을 증가 시켰다고 생각 된다.

부가적인 결과로 항 TNF- α 제제를 사용하는 군에서 3예의 악성종양이 발생 하였다. 항 TNF- α 제제를 투여 받은 류마티스관절염 환자의 경우 피부암의 발생과 연관이 있다는 보고가 있었는데 (27) 본원의 경우 발생한 악성 종양의 종류는 임파종, 유방암, 위암으로 각각 1예씩 발생하였다.

또한 항 TNF- α 제제를 투여 받다가 중단한 환자 중에서 110명을 대상으로 중단한 이유를 조사해 본 결과 보험제한 문제가 21예(19.1%), 부작용이 17예(15.5%), 만족스럽지 못한 치료 효과가 16예(14.5%), 투여기간의 종료가 14예(12.7%), 증상의 호전이 12예(10.9%), 비용 문제가 12예(10.9%), 추적관찰이 되지 않은 경우가 4예(3.7%) 그리고 특별한 사유를 알 수 없는 경우가 14예(12.7%)로 확인되었으며 중단한 이유에는 보험제한 문제도 있었지만 부작용이나 기대 이하의 치료효과가 높은 비중을 차지하므로 투여 전에 의료진의 충분한 설명이 필요하다고 생각된다.

본 논문의 제한점은 추적 관찰 중인 환자가 가까운 인근 병원에서 입원 치료를 받았거나 혹은 증상의 경증과는 무관하게 입원과 통원 치료가 결정되었을 가능성도 완전히 배제할 수 없다고 본다.

결 론

본 연구의 결과는 항 TNF- α 제제를 투여 받은 환자군에서 일반적인 DMARDs군에 비해 심각한 감염의 발생이 통계적으로 유의하게 증가 되었다. 따라서 항 TNF- α 제제를 사용하는 경우는 심각한 감염의 발생에 주의 하여야 하며 또한 결핵에 대한 사전 검사로써 피부반응검사 이외의 Quanti-feron과 같은 새로운 사전 검사 방법을 병용하는 것을 고려해야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2005;11:S39-44.
- 2) Botsios C. Safety of tumor necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic disease. Autoimmun Rev 2005;4:162-70.

- 3) Taylor PC. Anti-tumor necrosis factor therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:164-9.
- 4) 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.
- 5) Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
- 6) Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumor necrosis factor α therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1754-64.
- 7) St Clair EW. Infliximab treatment for rheumatic disease: clinical and radiological efficacy. *Ann Rheum Dis* 2002;61:ii67-ii69.
- 8) 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.
- 9) Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3013-22.
- 10) Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology* 2003;42:617-21.
- 11) Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of Infection in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294-300.
- 12) Listing J, Stangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403-12.
- 13) 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 α antagonists. *Arthritis Rheum* 2007;56:1125-33.
- 14) Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systemic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
- 15) Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:628-34.
- 16) Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. 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.
- 17) Dixon WG, Symmons DPM, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007;56:2896-904.
- 18) Park HB, Kim KC, Park JH, Kang TY, Lee HS, Kim TH, et al. Association of reduced CD4 T cell responses specific to varicella zoster virus with high incidence of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31:2151-5.
- 19) Nagasawa K, Yamauchi Y, Tada Y, Kusaba T, Niho Y, Yoshikawa H. High incidence of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: an immunological analysis. *Ann Rheum Dis* 1990;49:630-3.
- 20) Wendling D, Streit G, Toussiot E, Prati C. Herpes zoster in patients taking TNF alpha antagonists for chronic inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine* 2008;75:540-3.
- 21) Askling J, Forged CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster 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.
- 22) Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:889-94.
- 23) Centers for disease control and prevention (CDC). Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha-California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:683-6.
- 24) Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP. Anti-tumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1538-43.
- 25) Gutiérrez-Macías A, Lizarralde-Palacios E, Martínez-

- Odriozola P, Miguel-de la Villa F. Tuberculous peritonitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. Clin Rheumatol 2007;26:452-3.
- 26) Turkcapar N, Demir O, Atli T, Kopuk M, Turgay M, Kinikli G, et al. Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. Arch Gerontol Geriatr 2006;42:225-31.
- 27) Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy analyses from a large US observational study. Arthritis Rheum 2007;56:2886-95.