

Modern biológiai „fegyvereink”



Rákóczi Éva

A tumornekrózis-faktor- α (TNF- α) gátlók alkalmazása nagy lépést jelent több autoimmun betegség kezelésében. Alkalmazásuk azonban növeli bizonyos fertőzések kockázatát. A latens tuberkulózis reaktivációjára hajlamosító hatás mellett egyes gombás fertőzések kockázata is fokozódik. Az Amerikai Egyesült Államok gyógyszerügyi hatósága (FDA) bejelentette, hogy a szerek gyártóinak határozottabb figyelmeztetést kell belefoglalniuk az alkalmazási előírásba, s meg kell szervezniük a gyógyszert felíró orvosok tájékoztatását erről a lehetséges szövődményről. A hatóság intézkedésének alapjaként 240 olyan bejelentett eset szolgál, amelyben opportunista gombafertőzés lépett fel a TNF-gátlót szedő betegek körében. Közülük 21 esetben nem állították fel időben a diagnózist, s 12 beteg meghalt.

A tumornekrózis-faktor-alfa- (TNF- α -) gátló kezelés 1998 óta mérföldkővé vált egyes autoimmun betegségek hosszú távú kezelésében. A TNF- α számos autoimmun betegség patogenezisében meghatározó jelentőségű proinflammatorikus citokin: kiemelt szerepet játszik a gyulladásos folyamatok vezényletében, az apoptózisban, a sejtaktivációban, a sejtregenerációban és a sejtek differenciálódásában. Elsősorban macrophagok termelik aktivált toll-like receptorok stimulása révén, de expresszáldhat aktivált T-sejtek, B-sejtek és NK-sejtek hatására is (1). A jelenleg Magyarországon alkalmazott három TNF- α -gátló szer jellegzetes tulajdonságait mutatja be az 1. táblázat.

A TNF- α gátlása során zavart szenved a szervezet természetes védelmi funkciója, az immunrendszer szabályos működéséből hiányzó láncszem utat nyit egyes fertőzések kialakulásához. A gazdaszervezet megváltozott-megváltoztatott immunválasza miatt a biológiai terápia során fokozott figyelmet kell fordítani az infekciók megjelenésére, azok lefolyására, kezelésére, kövétésére. Ezek a súlyos fertőzések elsősorban légúti infekciók (pneumonia formájában), de jelentkezhet gastrointestinalis, bőr-, légyszív-, ízületi fertőzés és septikaemia is (2). A TNF- α -gátlók mellett fellépő súlyos fertőzések számáról megoszlanak a vélemények a szakirodalomban; egyesek kétszeres rizikót igazoltak (3, 4), más tanulmányok nem találtak szignifikáns rizikóemelkedést a kontrollcsoporthoz viszonyítva (5, 6).

Tuberculosis

Évente 8-10 millió új fertőzött beteget regisztrálnak világszerte. Magyarországon a megbetegedések incidenciája az 1950-ben észlelthez (490‰‰‰) képest 2007-re 17,4‰‰‰-re csökkent, ezzel országunkat az alacsony átfertőzöttségű területek között tartják számon. A leggyakoribb hajlamosító tényező globálisan a HIV-fertőzés, Magyarországon pedig az alkoholfüggőség, a hajléktalanság és a diabetes mellitus (7).

A tuberculosissal szembeni védekezésben a celluláris immunválasz meghatározó szerepet tölt be a citokintermelés (L-12, IL-18, IFN- γ , IL-2, TNF- α) által. Mycobacterium-fertőzés során korán indul a TNF- α -termelés. A TNF- α fontos szerepet játszik a granulomaformáció létrehozásában és a baktérium eliminálásában. Állatkísérletekben igazolták, hogy TNF- α -neutralizációval fokozott pulmonalis baktériumkiáramlás hozható létre a hat hónappal korábban *M. tuberculosis* fertőzött egerekben (8). Az eredmények rávilágítottak a TNF- α és a kórokozó virulenciájának szoros kapcsolatára (9). Fentiek alapján néhány kutató tollából kiolvasható volt annak lehetősége, hogy a TNF- α -szint jó markere lehetne a fertőzés aktivitásának megítélésére tuberculosisos betegeken (10).

A latens tuberculosis kimutatására legtöbb helyen a tuberkulinpróbát használják, a bőrpróbával azonban nem különíthető el biztonsággal a lezajlott fertőzés a Bacillus Calmette-Guerin- (BCG-) vakcináció okozta

Levelezési cím: dr. Rákóczi Éva, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Infektológiai és Gyermekeimmunológiai Tanszék;
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: eva.rakoczi@gmail.com

1. TÁBLÁZAT

A tumornekrózis-faktor-alfa-gátlók jellemző tulajdonságai. A Magyarországon forgalomban lévő három TNF- α -gátló jellegzetes tulajdonságai közül kiemelendő az etanercept célsejtkötődése (TNF- α és lymphotoxin is), gyors disszociációja. Az etanercept nem okoz *in vitro* sejtlízist és nem gátolja a Th1-sejteket, ellentétben a monoklonális antitestekkel. Fenti tulajdonságai miatt adagolási módja eltér az infliximabtól és az adalimumabtól. A juvenilis idiopathiás arthritis hazai indikációjában csak az etanercept, colitis ulcerosában pedig jelenleg csak az infliximab szerepel. Rheumatoid arthritisben, spondylosis ankylopoeticában, arthritis psoriaticában és psoriasisban mindhárom szer alkalmazása elfogadott

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Biokémiai felépítés	TNF-IgG1 fúziós protein	kimerikus, egér-humán monoklonális antitest	teljesen humán monoklonális antitest
Célsejt	TNF- α , lymphotoxin	TNF- α	TNF- α
Kötődés, affinitás	magas, gyors disszociáció	magas, lassú disszociáció	magas, lassú disszociáció
In vitro sejtlízis	nincs	van	van
Hatás a Th1-sejteken	nincs gátlás	hosszú, tartós gátlás	hosszú, tartós gátlás
Dozírozás	0,4 mg/ttkg (maximum 25 mg)	3-5 mg/kg	24 mg/m ²
Adagolás gyakorisága, módja	heti kétszer, subcutan	kéthavonta, intravénás	heti kétszer, subcutan
Hazai indikációk	RA, SPA, arthritis psoriatica/psoriasis, JIA	RA, SPA, arthritis psoriatica/psoriasis, Crohn-betegség, colitis ulcerosa	RA, SPA, arthritis psoriatica/psoriasis, Crohn-betegség

JIA: juvenilis idiopathiás arthritis; RA: rheumatoid arthritis; SPA: spondylosis ankylopoetica

reakciótól. Az 1990-es évek végén fejlesztették ki azt a két tesztet (Quaintiferon-TB Gold, T-SPOT.TB), amelyek a latencia megerősítésére szolgálnak. A *M. tuberculosis* antigénjeinek stimulusa során a T-lymphocytákból interferon-gamma (IFN- γ) szabadul fel, a tesztek az IFN- γ kimutatásán alapulnak. Immunszupprimált betegeknél érzékenyséjük jobb a bőrtesztnél, specificitásuk magasabb, mert nem befolyásolja előzetes BCG-vakcináció vagy atípusos mycobacterium jelenléte (11).

Wallis és munkatársai 1998–2002 között nagyszámú betegen vizsgálták a tbc-s megbetegedések jelentőségét. Az adatokat az amerikai Food and Drug Administration (FDA) mellékhatás-jelentő adatbázisából nyerték (n=346 000 kezelt beteg). Az infliximabbal kezelték között 335 (n=233 000), az etanercepttel kezeltéknél 39 (n=113 000) tbc-s fertőzést találtak. A *M. tuberculosis*-fertőzés előfordulása infliximabkezelés esetében szignifikánsan magasabb volt (144/100 000 beteg) az etanercepttel kezeltékhez viszonyítva (35/100 000). A vizsgálatból a kis esetszám miatt kizárták az adalimumabterápiában részesülteket. Figyelemfelkeltő volt a tbc-fertőzések megjelenése a TNF- α -gátló kezelések során. Az infliximabasszociált tuberculosisos esetek szignifikánsan gyorsabban jelentek meg – átlagosan 40 napra (47,3%-ban az első 90 napban) –, mint az etanerceptkezelésnél fellépő tbc, amelyet a kezelés megkezdése után csak átlagosan 236 nap után (12,5%-ban az első 91 napban) figyeltek meg (12).

Az angol reumatológiai biológiai regiszterben (BSRBR) Dixon és munkatársai 2001–2005 között ösz-

sze hasonlították a három TNF- α -gátló alkalmazása mellett megjelenő tbc-s megbetegedések számát. A tuberculosishoz fordultak elő infliximab esetében (38/2878), mint etanercept (11/3596) és adalimumab (11/1190) alkalmazása során. A cikk hangsúlyozza a tbc nagy arányú extrapulmonalis manifesztációját a betegeknél (13).

Opportunista infekciók

TNF- α -kezelés során csökken az IFN- γ -termelés, csökken a toll-like receptor-4 expressziója, ami kulcsszerepet tölt be a mikroorganizmusok felismerésében. Ez az állapot fokozza a gazdaszervezet érzékenységét az intracelluláris baktériumokkal és a gombafertőzésekkel szemben.

Histoplasmosis és egyéb invazív gombafertőzések

Histoplasmafertőzés szempontjából endémiás terület Észak- és Dél-Amerika, Ázsia és Afrika egyes részei. A histoplasmosis jóval ritkábban fordul elő Európában. Ha endémiás területen élőknek láz, csontvelőgátlás és emelkedett májenzim-aktivitások észlelhetők, fertőzés tételezhető fel, s a legtöbb esetben a szerológia, a vizeletantigén-vizsgálat és a hemokultúra pozitív (14). TNF- α -gátló kezelés során a *Histoplasma capsulatum* a második leggyakoribb jelentett kórokozó. A tubercu-

losishoz hasonlóan előfordulhat latens formában, reaktiválódhat immunszuppresszió alatt (12). A mellkas-röntgenvizsgálat nem ad specifikus képet; szerológiai vizsgálat, vizeletantigén-vizsgálat vagy histoplasma-bőrteszt segíthet az előzetes diagnózis felállításában.

A TNF- α -gátló kezelések bevezetése óta a histoplasma-esetszámok növekedése tapasztalható (15, 16). Az FDA 2008. szeptember 4-én felhívást adott közre a TNF- α -gátlók mellett megjelenő histoplasmafertőzések emelkedéséről, és az elhunyt betegek számáról (17); a jelentés azonban nem részletezi a fertőzések területi megoszlását. Az esetszám-növekedéshez a később bevezetett adalimumabterápia során észlelt esetszámok is hozzájárultak.

Sortirios és munkatársai (18) 1966. január 1–2007. június 1-jéig terjedően vizsgálták a három TNF- α -gátló alkalmazása alatt előforduló opportunist invazív gombafertőzéseket a Medline és Pubmed adatbázisokban. Összesen 281 esetben lépett fel invazív gombafertőzés, a legtöbb esetet (226 eset, 80%) infliximab alkalmazása alatt észlelték. A leggyakoribb fertőzés infliximabkezelés során a histoplasmosis volt 72 esetben, ezt követte az aspergillosis 48 esetben, majd a *Candida* speciestek okozta fertőzések 54 esetben, illetve *coccidiomycosis*-fertőzések 27 esetben. Etanerceptkezelés során összesen 44 invazív gombafertőzést regisztráltak, ezek közül aspergillosis fordult elő legnagyobb számban (14 eset). Adalimumabkezelés során 4%-ban észleltek gombafertőzést (11 eset), ebből legnagyobb számban (négy eset) a histoplasmosis fordult elő.

Granulomatosis fertőzések

Wallis és kollégái 1998–2002 között vizsgálták az FDA által nyilvánosságra hozott opportunist infekciók előfordulását TNF- α -gátló kezelés során. Granulomatosis megbetegedést 639 esetben találtak. A leggyakoribb fertőzés a *tbc* volt, 335 esetben infliximab-, 39 esetben etanerceptkezelés során. A második leggyakoribb fertőzés a histoplasmosis volt, infliximabkezelés során 39 esetben, etanercept mellett nyolc esetben fordult elő. *Candida*-fertőzést összesen 46 esetben regisztráltak. Kisebb esetszámban feljegyeztek listeriosist, aspergillosist, *cryptococcus*ist, *nocardiosis*ist, toxoplasmosist, *brucellosis*ist, *bartonellosis*ist és *leishmaniasis*ist is (12).

Pneumocystis jiroveci-fertőzés

Kaur és munkacsoportja az FDA adatai alapján foglalta össze az 1998–2003 között előforduló 84 esetszámú infliximabasszociált *Pneumocystis jiroveci*-pneumoniákat (19). A pneumonia első tünetei a TNF- α -gátló kezelés megkezdése után átlagosan 21 nappal jelentkeztek. Az infliximab indikációja főként rheumatoid arthritis és Crohn-betegség volt. A 84 betegből 23 beteg meghalt (mortalitási ráta 27%). *Baert* és kollégái

felhívják a figyelmet az infliximabnak a CD4 lymphocytaszámot csökkentő hatására, egyben javasolják a TNF- α -gátló kezelés alatt a CD4-szám követését és a profilaktikus kezelés átgondolását is (20).

Vírushepatitisek

Domm összefoglaló irodalmi áttekintésében 2003-tól folyamatosan követhető a TNF- α -gátló kezelések mellett közölt, súlyos, reaktivációt mutató hepatitis B-vírus-fertőzések megjelenése, néhány esetben halálos kimenetellel (21). 2006-ban a TNF- α -gátlók alkalmazási előírataiba újonnan bekerülő ajánlások óvatosságra intenek a vírushepatitises betegek kezelésével kapcsolatban (22). Eltérőek a megállapítások B- és C-vírus-fertőzés esetén. Az áttekintő irodalmi összefoglalóban 2003-tól 10 közlemény jelent meg TNF- α -gátlóval kezelt autoimmun betegeknél egyidejűleg fennálló C-vírus hepatitisről, öt közlemény pedig B-vírus-fertőzés súlyos kimenetelű reaktivációjáról.

Az 57 C-vírus-hepatitises betegnél az esetek döntő többségében egyik TNF- α -gátló sem okozott vírusreaktivációt, alkalmazásuk biztonságos volt. Figyelemfelkeltő a *Zein* és kollégái által végzett II. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollált tanulmány, amelyben a krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés adjuváns kezelésére alkalmazott etanercept szignifikánsan javította az interferon-alfa-2b-re és ribavirinre adott terápiás választ (23). A szerzők hét betegnél (hat infliximab-, egy etanerceptterápia során) előforduló B-vírus-hepatitis súlyos – néhány esetben halálos kimenetelű – reaktivációja kapcsán a következő megállapításokat tették:

- HBV-fertőzés rizikója esetén TNF- α -kezelés előtt B-vírus elleni vakcináció javasolt.

- TNF- α -kezelés előtt célszerű kiterjesztett vírus-szerológiai tesztek végzése.

- Korábbi HBV-fertőzés esetén HBsAg-negatív betegnél szoros szerológiai és viraemiamonitorozás szükséges, HBV-reaktiváció kialakulásakor specifikus vírusellenes kezelést kell indítani.

- HBsAg-pozitív betegnél (aktív vírusreplikációt nem mutató esetben is) antivirális kezelést kell indítani TNF- α -gátló kezelés előtt, és szoros májfunkció-ellenőrzés javasolt.

- Reaktivációt mutató B-vírus-hepatitis esetén az infliximab- és adalimumabkezelést le kell állítani, és hatékony antivirális kezelést kell kezdeni.

Összegzés

A TNF- α -gátló kezelés mellett megjelenő leggyakoribb opportunist fertőzés a tuberculosis. A latens tuberculosis tesztelésére szolgáló újabb, nagy specificitású IFN- γ -tesztek jelenleg Magyarországon nem

A kezelés alatt megjelenő opportunist fertőzések gyakoribbá válása fokozott figyelmet követel minden orvostól.

2. TÁBLÁZAT

Szűrő- és ellenőrző vizsgálatok biológiai terápia előtt és alatt

A vizsgálat iránya	Vizsgálat	Időpont			
		A kezelés megkezdése előtt	A 12. héten	Három-havonta	Hathavonta
Általános egészségi vizsgálatok					
Infekció	anamnézis, klinikai vizsgálat	+	+	-	+
Demyelinisatiós betegség kizárása		+	+	-	+
Szívelégtelenség	NYHA III-IV. stádium kizárása	+	+	-	+
Malignus betegség		+	+	-	+
A latens tuberkulózis kizárása	Mantoux és MRTG	+	-	-	-
Terhesség/fogamzásgátlás	anamnézis	+	+	+	-
Vérvizsgálatok					
Vérkép	vérkép	+	+	+	+
Szervtoxicitás	vesefunkciók, elektrolitok, májfunkciók	+	+	-	+
Hepatitis	HBV- és HCV-szerológia	+	-	-	-
HIV-fertőzés	HIV-teszt	ha klinikailag indokolt	-	-	-
Autoimmun betegségek	ANA, anti-dsDNS és/vagy anti-kardiolipin	+	-	-	-
Vizelet	vizeletvizsgálat	+	+	-	+

érhetőek el, e tesztek hiányában nehéz a diagnózis felállítás. Keane és munkatársai 2001-ben elsőként közölt adatai alapján infliximabbal kezelt 70 tbc-s betegnél 57%-ban észleltek extrapulmonalis manifesztációt, ebből 25%-ban disszeminált formát (24). Gyakori extrapulmonalis megjelenést közöltek etanerceptkezelés mellett is [a jelentett 24 esetből 54%-ban fordult elő ez a manifesztáció, 23%-ban disszeminált formában (16)], illetve adalimumabkezelés mellett is (25). Az irodalmi adatok szerint a TNF- α -gátló kezelés során aktiválódott tbc magas arányban extrapulmonalisan, disszeminált formában lép fel; ez kiemelt fontosságú a kezelés során a kivizsgálás szempontjából.

Fontos, hogy pleurális, húgy-ivar szervi, csont-ízületi, nyirokcsomó-manifesztációkban is gondoljunk tbc-fertőzésre.

Az infliximabkezelés mellett megjelenő gyakoribb tbc-s esetek számát egyes szerzők a monoklonális antitestek és az oldható TNF-receptorok közötti farmakokinetikai különbségekkel magyarázzák (24). A nagy esetszámot áttekintő MedWatch adattár bázisában a részvétel önkéntes, az orvosok jelentési szokásai eltérőek lehetnek. A tuberculosis megjelenése más infliximab adása és más etanercept alkalmazása során; infliximab adása esetén jóval korábban jelentik, mint etanerceptkezelés során (12), tehát az infliximabbal kapcsolatos tuberculosisot gyakrabban és korábban felismerik és bejelentik, mint az etanercepttel kapcsolatba hozható tuberculosisot.

Nem elhanyagolhatóak a kezelt betegek populációs különbözőségei sem. Egy német munkacsoport azt bizonyította, hogy a súlyos fertőzések (beleértve a tuberculosisot) a kezelés kezdete utáni első évben hasonló arányban fordultak elő az infliximabbal és etanercepttel kezelt betegek között. A 12 hónapos követési idő alatt csak egy megbetegedés (tuberculosisfertőzés) lépett fel az infliximabbal kezelt betegek között (egyéb granulomatosus megbetegedést nem detektáltak), és az összes infekcióra vonatkozó relatív rizikó alacsonyabb volt az infliximabbal kezeltéknél (26).

A TNF- α -gátló kezelési protokollok nemzetközi ajánlásaiba a latens tbc detektálására szolgáló tuberkulinbőrtesztet csak 2001-ben került be, és nem minden ajánlás tartalmazza a pontosabb interferon-gamma-tesztet javaslatát széleskörűen.

A hepatitis B-vírus (HBV) által fertőzött betegeknél emelkedett TNF- α -szintet mértek a szérumban, a hepatocytákban és a HBV-specifikus citotoxikus T-lymphocytákban (27), ennek alapján a TNF- α -nak jelentős szerepet tulajdonítanak a vírusreplikáció gátlásában. Fentiek alapján a hepatitis reaktivációja várható: az autoimmun betegeknél egyidejűleg fennálló B-vírus-hepatitis aktivitásának változását szorosan követni kell a TNF- α -gátló kezelés alatt. A még nem fertőzött betegcsoport előzetes B-vírus-ellenes vakcinációja hasznos a biológiai terápia bevezetése előtt. Ezzel szemben krónikus hepatitis C-vírus-fertőzésekben feltételezik a TNF- α által mediált hepatocytadestrukciónak; ezt bizo-

nyítja az emelkedett TNF- α -szinttel egy időben mérhető magasabb SGPT-szint (28). Krónikus hepatitis C-vírus-fertőzött, TNF- α -gátló kezelésben is részesülő rheumatoid arthritises, psoriasisos, spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek kezelése a legtöbb esetben biztonságos és komplikációmentes (21). Az ismeretlen patofiziológiai folyamatok ellenére jelenleg biztatóak a hepatitis C-vírus-fertőzések adjuváns TNF- α -gátló kezelésére vonatkozó tanulmányok előzetes eredményei.

A TNF- α -gátló kezelés során az immunszuppresszív állapot miatt a fertőzésekre való hajlam kétségtelenül fokozott. Az infekciók előfordulásáról szóló irodalmi adatok nem hasonlíthatók össze. Az

FDA-nak a TNF- α -gátló kezelések alatt gyakoribbá váló histoplasmainfekciókról szóló felhívása olyan fertőzésekre is ráirányította a figyelmet, amelyekre a tbc eshetősége mellett gondolni kell. A fertőzés megjelenése miatt felvetődik a histoplasma szűrése és profilaktikus kezelése a TNF- α -gátló kezelés előtt és után. Javasolt minden TNF- α -gátló kezelés bevezetése előtt a fennálló aktív és latens fertőzések figyelembevétele, lehetőség szerint a betegek előzetes, megelőző vakcinálása. A latens fertőzések kiszűrése, a kezelés alatt megjelenő opportunist fertőzések gyakoribbá válása fokozott figyelmet követel minden orvostól, aki a beteggel találkozik.

IRODALOM

- Ehlers S. Role of tumor necrosis factor (TNF) in host defense against tuberculosis: implications for immunotherapies targeting TNF. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl2):37-42.
- Asklung J, Foreid CM, Brandt L, Baecklund E, Lennart B, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339-44.
- St Clair EW, van der HEijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-43.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and metaanalysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
- Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, et al. 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.
- Wolfé 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.
- A pulmonológiai intézmények 2007. évi epidemiológiai és működési adatai. Budapest: Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet; 2008.
- Steyn AJ, Chan J, Mehra V. Recent developments in mycobacterial research. *Cur Opin Infect Dis* 1999;12:415-24.
- Silver RF, Li Q, Ellner JJ. Expression of virulence of *Mycobacterium tuberculosis* within human monocytes: virulence correlates with intracellular growth and induction of tumor necrosis factor alpha but not with evasion of lymphocyte - dependent monocyte effector functions. *Infect Immun* 1998;66:1190-99.
- Ribeiro-Rodrigues R, Resende-Co T, Johnson JL, et al. Sputum cytokine levels in patients with pulmonary tuberculosis as early markers of mycobacterial clearance. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:818-23.
- Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st Century: New tools to tackle an old enemy. *Chest* 2007;131:1898-906.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *CID* 2004;38:1261-5.
- Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54:2368-76.
- Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC. Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(3):162-9.
- Lee JH, Nancy RS, Sharon KG, Evelyne TE, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor α antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheumatism* 2002;46:2565-70.
- Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DJ, Kontoyannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor- α blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008;83(2):181-94.
- US Food and Drug Administration. Medwatch: the FDA safety information and adverse event reporting program (<http://www.fda.gov/medwatch>) (accessed 04 September 2008).
- Sortirios T, George S, Dimitrios TB, Dimitrios PK. Fungal infections complicating tumor necrosis factor α blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008;83(2):181-94.
- Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis jiroveci (carinii)* Pneumonia After Infliximab Therapy: A Review of 84 cases. *Dig Dis Sci* 2006;52(6):1481-4.
- Baert FJ, Haens GR, Peeters M, et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1999;116:22-8.
- Domm S, Cinati J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor- α antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *British J of Dermatology* 2008;159:1217-28.
- Rituximab alkalmazása rheumatoid arthritiszben (kiegészítés az Egészségügyi Minisztérium „A biológiai terápiák gyulladásszerű reumatológiai betegségekben történő alkalmazása” című szakmai protokolljához). *Magyar Reumatológia* 2006;47:255.
- Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005;42:315-22.
- Keane J, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor- α neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- Piana F, Codecasa LR, Besozzi G, Migliori GB, Cirillo DM. Use of commercial interferon-gamma assays in immunocompromised patients for tuberculosis diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:130-131.
- Perez JL, et al. Impact of screening for latent TB prior to initiation anti-TNF therapy in North America and Europe. *Ann Rheum Dis* 2005;64(SupplIII):86.
- Fang JW, Shen WWW, Meager A, Lau JY. Activation of the tumor necrosis factor-alpha system in the liver in chronic hepatitis B virus infection. *The American Journal of Gastroenterology* 1996;91:748-53.
- Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity. *J Hepatol* 1999;30:185-91.