

REAȚIILE DE HIPERSENSIBILITATE SECUNDARE TERAPIEI CU ANTAGONIȘTI TNF α – EXPERIENȚA CLINICII DE REUMATOLOGIE CLUJ-NAPOCA

IRENA MANEA¹, OANA ANAMARIA POP¹, ILEANA FILIPESCU²,
VICTOR CRISTEA³, SIMONA REDNIC²

¹Institutul Regional de Gastroenterologie-Hepatologie „Prof. Dr. Octavian Fodor” Cluj-Napoca

²Catedra de Reumatologie, UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca,

³Catedra de Imunopatologie, UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Departamentul și instituția unde s-a efectuat lucrarea: Catedra de Imunopatologie, Institutul Regional de Gastroenterologie-Hepatologie „Prof. Dr. Octavian Fodor”

Rezumat

Obiective. Evaluarea incidenței și caracterizarea reacțiilor adverse de hipersensibilitate secundare terapiei imunomodulatoare cu antagoniști ai TNF α (Infliximab) la pacienții cu artrită reumatoidă, aflați în evidența Clinicii de Reumatologie, Cluj-Napoca, în perioada iulie 2000 - ianuarie 2011.

Material și metodă. Lotul de studiu cuprinde 55 de pacienți, la care s-au administrat până în prezent 1372 perfuzii cu Infliximab. S-au monitorizat reacțiile de hipersensibilitate, imediate și întârziate, survenite în contextul terapiei imunomodulatoare.

Rezultate. Incidența reacțiilor adverse de hipersensibilitate la terapia cu antagoniști ai TNF α a fost de 1,02% (14 din 1372 administrări). Reacțiile de hipersensibilitate au survenit la 25,4 % (14 din 55) pacienți. Reacțiile de tip imediat s-au înregistrat la 22% pacienți, dintre care 58% au fost ușoare ca severitate. Majoritatea acestora au fost clasificate drept reacții non Ig E-mediate. Reacțiile de tip întârziat s-au înregistrat la 3,6% din pacienți.

Concluzii. Introducerea anticorpilor monoclonali anti TNF α în terapia artritei reumatoide a adus beneficii clinice spectaculoase. Utilitatea clinică a acestora este limitată uneori de apariția reacțiilor adverse de hipersensibilitate. Din experiența Clinicii Reumatologice Cluj-Napoca, reacțiile secundare terapiei biologice cu antagoniști ai TNF α au apărut într-un procent mic și nu s-au înregistrat evenimente adverse fatale.

Cuvinte cheie: imunoterapie, anticorpi monoclonali, reacții de hipersensibilitate, antagoniști TNF- α .

HYPERSENSITIVITY REACTIONS SECONDARY TO TNF α ANTAGONISTS THERAPY – THE EXPERIENCE OF THE CLUJ NAPOCA RHEUMATOLOGY CLINIC

Abstract

Objectives. Our aim was to evaluate the incidence of hypersensitivity adverse reactions secondary to immunomodulation therapy with TNF α antagonists (Infliximab) for patients with rheumatoid arthritis found in the registers of the Rheumatology Clinic between July 2000 and January 2011.

Material and method. The study group included 55 patients, who have received 1372 Infliximab perfusions up to the present. We monitored immediate and late hypersensitivity reactions that occurred during immunomodulation therapy.

Results. The incidence of hypersensitivity adverse reactions in TNF α antagonists therapy was 1,02% (14 out of 1372 perfusions). Hypersensitivity reactions occurred in 25.4 % (14 out of 55) patients. Immediate reactions were recorded in 22% patients, 58% of them being mild. The vast majority were classified as non IgE-mediated reactions. Late reactions were rare, only occurring in 3.6% of patients.

Conclusions. The introduction of anti TNF α monoclonal antibodies in the therapy of rheumatoid arthritis brought spectacular clinical benefits. Their clinical utility is sometimes limited by the occurrence of hypersensitivity adverse reactions. In the experience of the Cluj Napoca Rheumatology Clinic, reactions secondary to biologic therapy with TNF α antagonists occurred in a small percentage and no fatal adverse events were recorded.

Keywords: Immune therapy, Monoclonal antibodies, Hypersensitivity reactions, TNF α antagonists.

Introducere

„Revoluția moleculară” a izbucnit în anul 1973, o dată cu descoperirea anticorpilor monoclonali [1]. Aceștia și-au dovedit pe deplin eficiența terapeutică în patologia autoimună și nu numai [2]. Utilizarea pe scară tot mai largă a modificatorilor de răspuns biologic este grefată însă de creșterea numărului reacțiilor adverse medicamentoase și implicit a celor mediate imunologic.

Toți agenții biologici, inclusiv anticorpii monoclonali complet umani, reprezintă adevărate provocări pentru sistemul imun, prin potențialul imunogen pe care îl posedă [3,4].

Infliximab (IFX) este un anticorp monoclonal IgG1 himeric, ce neutralizează selectiv activitatea factorului de necroză tumorală α (TNF α), sub formă solubilă, precum și asociată membranei celulare [5]. TNF α este o citokină proinflamatoare, sintetizată de o serie de celule implicate în răspunsul imun (monocite/macrofage, mastocite, celule endoteliale activate, limfocite T), care deține un rol crucial în patogenia artritei reumatoide și a altor afecțiuni inflamatoare cronice [6,7]. În acest context, administrarea IFX la pacienții cu artrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, boala Crohn, colită ulcerativă, artrită psoriazică sau psoriazis s-a dovedit salutară [8].

Literatura de specialitate descrie reacții de hipersensibilitate imediate, precum și tardive, mediate prin complexe imune, de tip boala serului și vasculite, secundare administrării de Infliximab [2,9,10,11].

Regiunile variabile murine din componenta IFX reprezintă antigene complete, xenoantigene, ce pot induce reacții de hipersensibilitate de tip imediat, IgE-mediate, la pacienții sensibilizați la proteinele murine [12,13,14,15]. Se descriu, de asemenea, reacții acute non IgE-mediate, nediferențiable clinic de reacțiile de hipersensibilitate de tip I, dar diferite sub aspectul mecanismului patologic [15,16,17]. Astfel, reacțiile imediate non IgE-mediate au la bază interacțiunea directă dintre anticorpii monoclonali

și receptorii specifici (Fc γ R), exprimați de celulele imune efectoare (monocite, macrofage, limfocite T și B, celule NK). Această interacțiune duce la activarea celulelor Fc γ R pozitive și eliberarea sistemică și susținută a unor mediatori proinflamatori – sindromul eliberării citokinelor (“cytokine release syndrome”, CRS) [18]. Studii *in vivo* și *in vitro* au confirmat că TNF α , IFN- γ , IL-6 și IL-8 sunt principalii mediatori ai „furtunii citokinice” produse prin degranularea masivă a celulelor imune [19]. Răspunsul imun mediat de anticorpii izotipul G poate fi de asemenea responsabil pentru activarea complementului, sinteza anafilatoxinelor și eliberarea mediatorilor proinflamatori mastocitari [20]. La o parte din pacienții ce au dezvoltat reacții acute severe, în relație temporală directă cu administrarea de Infliximab, s-au identificat titruri înalte de anticorpi specifici anti-IFX de tip IgM [4].

Modificatorii de răspuns biologic influențează nu numai compartimentele răspunsului imun, ci și alte funcții biologice [12]. De aceea, o clasificare cuprinzătoare a efectelor secundare ale agenților biologici, descrie sub aspect patogen, următoarele subtipuri de reacții: alpha, beta, gamma, delta și epsilon. Acestea se referă la sindromul excesului de citokine (alpha), reacțiile de hipersensibilitate (beta), sindromul dezechilibrului citokinic (gamma), reactivitatea încrucișată (delta) și la consecințele non-imune ale administrării anticorpilor monoclonali (epsilon) [21].

Mecanismele patogenice ale reacțiilor de hipersensibilitate la anticorpii monoclonali himerici, umanizați sau umani, rămân în prezent subiect de studiu și interpretare.

Obiective

În această lucrare ne propunem evaluarea incidenței și caracterizarea reacțiilor adverse de hipersensibilitate secundare terapiei imunomodulatoare cu antagoniști ai TNF α (Infliximab) la pacienții cu artrită reumatoidă, aflați în evidența Clinicii de Reumatologie, Cluj-Napoca, în perioada iulie 2000 - ianuarie 2011.

Materiale și metodă

Am efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 55 de pacienți consecutivi (51 femei și 4 bărbați), cu

Articol intrat la redacție în data de: 24.05.2011

Primit sub formă revizuită în data de: 20.07.2011

Acceptat în data de: 25.07.2011

Adresa pentru corespondență: irena.manea@gmail.com

vârste cuprinse între 26-74 ani, la care s-au administrat până în prezent 1372 perfuzii cu Infliximab. Regimul de administrare al IFX este continuu și cuprinde următorii pași: inițierea terapiei, respectiv administrarea unei doze de 3 mg/kg corp în săptămânile zero, doi și șase, urmată de terapia de întreținere, care constă în administrarea aceleiași doze de anticorp monoclonal la fiecare opt săptămâni. Toți pacienții incluși în studiu au beneficiat de administrarea IFX în regim continuu și conform protocoalelor standardizate.

S-au înregistrat, așa cum reiese din foile de observație din arhiva Clinicii de Reumatologie, reacțiile de hipersensibilitate, imediate și întârziate, survenite în contextul terapiei imunomodulatoare. Pacienții au fost monitorizați în spitalul de zi după fiecare perfuzie și au fost totodată educați de către medicul curant asupra reacțiilor adverse posibile ale terapiei cu antagoniști TNF α și asupra importanței semnării fiecărui eveniment advers. Astfel, toți pacienții aflați sub terapie cu Infliximab, sunt reevaluați sub aspect clinic și biologic la fiecare opt săptămâni și dispun de libertatea de a reveni, la nevoie, în serviciul de reumatologie.

De asemenea, la toți pacienții incluși în studiu s-au monitorizat stadiul de activitate a bolii și profilul imunologic. Markerii imunologici – AAN, C3, C4, Ig, VSH, PCR – s-au evaluat în dinamică, la inițierea terapiei biologice, apoi la fiecare 3 luni.

Rezultate

Incidența globală a reacțiilor adverse de hipersensibilitate la terapia cu antagoniști ai TNF α a fost de 1,02% (14 din 1372 administrări). Reacțiile de hipersensibilitate au survenit la 25,4 % (14 din 55) pacienți.

Reacțiile de tip imediat s-au înregistrat la 22% (12 din 55) pacienți. Timpul până la debutul reacției de hipersensibilitate imediată a fost de 30-60 minute în majoritatea cazurilor, respectiv la 50% din pacienți, de 90-120 minute la 33% și la 6-12 ore pentru 17% dintre aceștia. Majoritatea reacțiilor imediate (60%) au survenit în primul an de la instituirea terapiei biologice, astfel că din cele 12 administrări care s-au însoțit de reacții adverse imediate, 2 au survenit la prima administrare a IFX, una la cea de-a doua perfuzie, 3 la a treia administrare, iar celelalte 6 la administrări ulterioare.

Din punct de vedere clinic, cele mai frecvente manifestări au fost cele cutanate, urmate de simptome și semne ale afectării respiratorii și tractului gastro-intestinal (Tabelul I). În ceea ce privește afectarea cutanată, majoritatea pacienților (92%) au prezentat erupție generalizată de tip urticarian, iar la 64% dintre aceștia s-a asociat și angioedemul. Un număr mic de pacienți au acuzat prurit generalizat, fără rash cutanat. Aproximativ jumătate din pacienții la care au survenit reacții imediate asociate administrării IFX au prezentat dispnee, tuse, wheezing, iar la o parte din aceștia s-a obiectivat disfonia. Niciunul din pacienți nu a prezentat afectare cardiovasculară

semnificativă pentru anafilaxie severă, 50% din pacienți au prezentat tahicardie, în absența prăbușirii tensionale. S-au considerat criterii ale alterării statusului hemodinamic din anafilaxie - scăderea TA sistolice < 90 mm Hg sau scăderea cu >30% din valoarea medie a TA. Un număr mic de pacienți au prezentat simptome ale afectării tractului gastrointestinal (grețuri, diaree).

Conform World Allergy Organization (WAO), anafilaxia se clasifică, în raport cu tabloul clinic, în cinci grade de severitate: gradul I este reprezentat de semne și simptome autolimitate, cum este cazul erupțiilor cutanate izolate; gradul II se caracterizează prin reacții moderate, care răspund prompt la terapie (hipotensiune, bronhospasm, dispnee, tuse, precum și alte simptome pluriviscerale); gradul III este definit de reacțiile severe, care impun tratament susținut (șocul anafilactic), iar gradul IV este reprezentat de stopul cardio-respirator. Ultimul grad de severitate coincide cu decesul pacientului [22].

În studiul de față, administrarea IFX s-a asociat cu reacții adverse imediate ușoare la 13% din cazuri și moderate la 7% din pacienți, sau la 58%, respectiv 42% din pacienții ce au experimentat reacții de hipersensibilitate acute. Nu s-au înregistrat reacții imediate severe sau evenimente adverse fatale (Tabel I).

Tabel I. Reacții adverse la administrarea IFX.

Simptome și semne	% pacienți
Afectare cutanată	92
Urticarie	59
Angioedem	42
Flush	33
Prurit fără rash	25
Afectare căi aeriene	50
Disfonie	33
Dispnee, tuse, wheezing	50
Afectare neurologică	33
Cefalee	17
Vertij	25
Afectare tract GI	25
Grețuri	17
Diaree	8
Altele	17
Frison	17

La pacienții incluși în studiu s-a exclus existența altor potențiale cauze responsabile pentru evenimentele adverse acute, cum sunt reacțiile vaso-vagale, status astmaticus, aspirarea de corp străin, epiglotita, infarctul miocardic, angioedemul ereditar, urticaria fizică, mastocitoza, reacțiile adverse la celelalte medicamente din schema terapeutică sau sensibilizarea la latex.

Înteruperea temporară a perfuziei, alături de terapie cu antihistaminice H1 și H2 \pm cortioterapie sistemică au fost suficiente pentru controlul reacțiilor acute la toți pacienții. Două dintre reacțiile imediate au remis la scăderea ritmului de administrare a perfuziei, acestea fiind interpretate ca reacții acute legate de perfuzie (Tabelul II). Simptomatologia a remis în primele 2 ore de la instituirea terapiei la 58% dintre pacienți, la 2-4 ore la 17% dintre

aceștia, iar la 25% din pacienți, remisia completă s-a produs în mai puțin de 3 zile. Nu s-au înregistrat reacții bifazice. Cei cinci pacienți care au experimentat reacții imediate moderate ca severitate au fost clasificați pe parcurs drept nonresponsivi la terapia cu Infliximab, motiv pentru care s-a optat pentru conversia spre Rituximab, Etanercept sau Adalimumab.

Protocolul de premedicație cu antihistaminice H1 și H2, corticosteroizi sau paracetamol, s-a dovedit eficient în unanimitate. Readministrarea Infliximab, în contextul premedicației, la pacienții care au experimentat o reacție imediată, nu s-a însoțit de reacții adverse de hipersensibilitate. Toate acestea pledează pentru etiologia non IgE-mediată a reacțiilor de hipersensibilitate acute, survenite în contextul terapiei cu Infliximab la pacienții incluși în lotul nostru de studiu.

Tabel II. Reacții imediate la terapia cu IFX.

Managementul reacției imediate	% nr. reacții imediate
Scăderea ritmului de administrare a perfuziei *	13
Întreruperea temporară a perfuziei	86
	% pacienți
Antihistaminice H1 și H2	83
Corticoterapie sistemică	42
Premedicație	67
Sistarea terapiei cu IFX **	50
Spitalizare ***	42

* reacții acute, legate de perfuzie

** pacienții au fost clasificați drept nonresponsivi la terapia cu IFX

*** pacienții ce au prezentat reacții imediate moderate ca severitate au fost sub supraveghere medicală timp de 12-24 de ore

Reacțiile de tip întârziat sunt rare, acestea au survenit la 3,6% (2 din 55) pacienți. Ambii pacienți au prezentat ascensiuni febrile moderate, rash maculopapular, astenie și fatigabilitate, cu debut la 8, respectiv 14 zile de la administrarea terapiei biologice. La niciunul din pacienți nu s-au constatat glomerulonefrită, serozită, vasculită sau neuropatie periferică. Nu a fost necesară spitalizarea. S-a instituit terapie cu antihistaminic și corticoizi sistemici, sub care evoluția a fost favorabilă, cu remisia completă a semnelor și simptomelor în decurs de o săptămână de la momentul debutului.

Premedicația a fost eficientă, astfel încât niciunul din pacienți nu a mai prezentat tablou compatibil cu boala serului la administrările ulterioare de Infliximab.

Discuții

În decursul timpului, numeroase studii și-au propus caracterizarea reacțiilor adverse ale terapiei cu agenți biologici, sub aspectul incidenței, tabloului clinic sau al mecanismelor patologice subiacente.

Într-un studiu publicat anul acesta, care a monitorizat reacțiile adverse medicamentoase secundare administrării agenților anti TNF α (Adalimumab, Etanercept și

Infliximab), incidența reacțiilor de hipersensibilitate a fost de 3,4% (11 din 324 de pacienți) [11].

Incidența reacțiilor de hipersensibilitate, conform unui studiu efectuat pe 90 de pacienți cu artrită reumatoidă, aflați sub terapie imunomodulatoare anti TNF alpha (Adalimumab, Etanercept, Infliximab), a fost de 17% [23].

Un alt studiu recent publicat, care a cuprins 71 de pacienți cu boli autoimune, la care s-a administrat IFX, a remarcat o incidență a reacțiilor de hipersensibilitate de tip imediat de 14,5%. Același studiu demonstrează că prezența anticorpilor specifici antimedament, cuantificabili în serul prelevat înaintea administrării anticorpilor monoclonali, reprezintă un indicator fidel al dezvoltării reacțiilor de hipersensibilitate de tip imediat [13].

Conform unui studiu amplu, care a inclus 165 de pacienți tratați cu Infliximab, incidența reacțiilor imediate a fost de 6,1%, iar incidența reacțiilor tardive a fost de sub 1% [24].

Din experiența Clinicii de Reumatologie Cluj-Napoca, reacțiile adverse de hipersensibilitate survenite în contextul terapiei imunomodulatoare cu Infliximab au fost de tip imediat și tardive. Majoritatea reacțiilor adverse imediate au fost cel mai probabil non Ig-E mediate, secundare „furtunii citokinice”. Pledează pentru această etiologie eficiența premedicației [25,26,27,28,29]. Faptul că două dintre reacțiile imediate au survenit la prima administrare a IFX reprezintă un alt argument al mecanismului non-IgE la pacienții respectivi.

În ceea ce privește mecanismul producerii reacțiilor imediate la acei pacienți ce au prezentat reacții adverse acute, dar la care IFX nu s-a readministrat datorită ineficienței clinice și biologice, putem identifica anumite limitări. Cuantificarea nivelului triptazei serice, testul de degranulare a bazofilelor, precum și dozarea titrului anticorpilor specifici anti Infliximab au fost imposibile sub aspect financiar, astfel încât este dificil să se poată preciza mecanismele patologice subiacente reacțiilor survenite la acești pacienți. Totodată, nu putem aprecia dacă statusul de non-responder la Infliximab este consecutiv anticorpilor specifici antimedament și dacă există corelații între aceștia și riscul dezvoltării reacțiilor de hipersensibilitate.

De asemenea, nu s-a investigat *in vivo* hipersensibilitatea imediată IgE-mediată la IFX. Unii autori recomandă anumite protocoale ale testării prick și intradermice la Infliximab, însă este unanim acceptat că sensibilitatea și specificitatea testării cutanate la agenți biologici sunt insuficient definite în prezent [30,31,32]. Desensibilizarea la IFX nu s-a impus în niciunul din cazurile luate în studiu.

Toți pacienții au beneficiat de terapie concomitentă cu metotrexat, iar administrarea IFX s-a făcut în regim continuu și conform protocoalelor standardizate. Toți pacienții au fost evaluați în dinamică, sub aspect clinic și imunologic, însă nu s-au obținut corelații între profilul imunologic al pacienților sau stadiul de activitate al bolii și

riscul dezvoltării unei reacții de hipersensibilitate.

O altă observație este legată de faptul că nu a fost posibilă investigarea influenței atopiei ca factor de risc în dezvoltarea reacțiilor de hipersensibilitate la Infliximab, întrucât niciunul din pacienți nu a avut istoric personal elocvent.

Concluzii

Introducerea anticorpilor monoclonali anti TNF α în terapia artritei reumatoide a adus beneficii clinice spectaculoase. Utilitatea clinică a acestora este uneori limitată de apariția reacțiilor adverse de hipersensibilitate.

Din experiența Clinicii Reumatologice Cluj-Napoca, reacțiile secundare terapiei biologice cu IFX își revendică un procent mic din numărul total de administrări. Nu s-au înregistrat reacții adverse severe sau evenimente fatale.

Majoritatea reacțiilor de hipersensibilitate survenite în contextul terapiei biologice cu IFX au fost de tip imediat, interpretate drept non IgE-mediate. Reacțiile adverse de tip boala serului, mediate prin complexe imune, au fost rare.

Nu s-au putut evidenția corelații între profilul imunologic al pacienților/stadiul de activitate al artritei reumatoide (DAS28) și riscul dezvoltării/severitatea reacțiilor de hipersensibilitate.

Bibliografie

- Schwaber J, Cohen EP. Human x mouse somatic cell hybrid clone secreting immunoglobulins of both parental types. *Nature*, 1973; 244 (5416): 444-447.
- Rubio M, Bousquet PJ, Demoly P. Update in drug allergy: novel drugs with novel reaction patterns. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010; 10(5):457-462.
- Calogiuri G, Ventura MT, Mason L, et al. Hypersensitivity reactions to last generation chimeric, humanized and human recombinant monoclonal antibodies for therapeutic use. *Curr Pharm Des*, 2008; 14(27):2883-2891.
- Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, et al. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010; 38(2-3):82-89.
- Rosenblum H, Amital H. Anti-TNF therapy: Safety aspects of taking the risk. *Autoimmun Rev*, 2011.
- Cristea V, Crișan M. Mediatori moleculari ai răspunsului imun. În: Cristea V, Crișan Monica. *Imunologie fundamentală*. Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca, 2004.
- Cristea V, Crișan M. Esențialul în imunologie. Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca, 2004.
- Feldman M, Maini RN. Lasker Clinical Medical Research Award. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Med*, 2003; 9(10):1245-1250
- Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert Rev Clin Immunol*, 2011; 7(1):55-63.
- Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Rev*, 1999; 18(4):465-471
- Nagy G, Lukács K, Sziray A, et al. Adverse events during biological therapy - focusing on dermatological side-effects. *Orv*

Hetil, 2011; 152(6):212-220.

- Cristea V, Crișan M, Deleanu D. Imunoterapia specifică. În: Cristea V, Crișan M. *Curs de imunologie pentru studenții facultății de medicină*. Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca, ed. a IV-a, 2011; 213-240.
- Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, et al. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy*, 2010; 65(5):657-661.
- Banerji A, Brennan P, Hesterberg P, et al. Drug desensitization in the management of allergy and anaphylaxis to chemotherapeutic agents and monoclonal antibodies. Chapter 19 in: *Anaphylaxis and hypersensitivity reactions*, Castells M, ed, Humana Press. Springer Science-Business Media, LLC 2011, 297-311.
- Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 124(6):1259-1266.
- Duburque C, Lelong J, Jacob R, et al. Successful induction of tolerance to infliximab in patients with Crohn's disease and prior severe infusion reactions. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 24:851-858.
- Leonard PA, Woodside KJ, Gugliuzza KK, et al. Safe administration of humanized murine antibody after anaphylaxis to a chimeric murine antibody. *Transplantation*, 2002; 74(12):1697-1700.
- Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs*, 2010; 14:E10-E21.
- Wing M. Monoclonal antibody first dose cytokine release syndrome: mechanisms and prediction. *J Immunotoxicol*, 2008; 5:11-15.
- Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, et al. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. *Exp Rev Clin Immunol*, 2009; 5:499-521.
- Hausmann OV, Seitz M, Villiger PM, et al. The complex clinical picture of side effects to biologicals. *Med Clin North Am*, 2010; 94(4):791-804, xi-ii.
- World Allergy Organization [Online]. Cited: October 2007; Available from: URL: http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/anaesthetic_agents/
- Benucci M, Manfredi M, Saviola G, et al. Correlation between atopy and hypersensitivity reactions during therapy with three different TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2009; 27(2):333-336.
- Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98(6):1315-1324.
- Lecluse LLA, Piskin G, Mekkes JR, et al. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol*, 2008; 159:527-536.
- Colombel JF, Loftus EV Jr, Treimane WJ, et al. The safety profile of infliximab inpatients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*, 2004; 126:19-31.
- Sany J, Kaiser MJ, Jorgensen C, et al. Study of the tolerance of infliximab infusions with or without betamethasone premedication in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2005; 1647-1649.
- Moss AC, Fernandez-Becker N, Jo Kim K, et al. The impact of infliximab infusion reactions on long-term outcomes in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008; 28:221-227.
- Farrell RJ, Alsahli M, Jeon YT, et al. Intravenous

hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2003; 124:917-924.

30. Lecluse LL, Piskin G, Bos JD. The use of patch tests in determining hypersensitivity to etanercept and infliximab. *Arch Dermatol*, 2008; 144(8):1070-1071.

31. Brennan PJ, Bouza TR, Hsu FI, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 124:1259-1266.

32. Lelong J, Duburque C, Fournier C, et al. Desensitization to infliximab in patients with Crohn's disease. *Rev Mal Respir*, 2005; 22:239-246.