

TNF- α İnhibitörleri İle Tedavi Seyrinde Gelişen Alerjik Reaksiyonlar

Hypersensitivity reactions to TNF- α inhibitors

Sevim Bavbek 

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

Öz

Kronik romatizmal ve alerjik hastalıkların tedavisinde TNF- α inhibitörleri sıklıkla kullanılır. Şu anda kullanımda olan beş TNF- α inhibitörü mevcuttur. Bunlar; infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol'dür. Bu ilaçlar genelde güvenlidirler ve iyi tolere edilirler ancak sistemik veya lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gibi aşırı duyarlık reaksiyonuna neden olabilirler. İntravenöz veya subkutan ilaç desensitizasyonu bu durumlarda etkin ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Sözcükler: TNF- α inhibitörü enjeksiyon yeri reaksiyonu, aşırı duyarlık reaksiyonu, biyolojik ajanlar, desensitizasyon.

Abstract

Patients with chronic inflammatory and autoimmune diseases are repeatedly exposed to TNF- α inhibitors. Currently five TNF- α inhibitors such as infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab and certolizumab are available. Although these agents are generally well tolerated and safe, systemic such as urticaria, angioedema and anaphylaxis or local hypersensitivity reactions as local injection site reaction have been reported with the use of these drugs. Intravenous or subcutaneous rapid drug desensitization is a valid therapeutic option to preclude their use in sensitized patients.

Keywords: TNF- α inhibitors, injection site reaction, systemic hypersensitivity reaction, biological agents, desensitization.

Giriş

A-Tümör Nekroz Faktör-A (Tnf-A) İnhibitörleri

TNF- α , inflamasyonun temel mediatörlerinden biridir, proinflamatuvar interlökinleri uyarır, lökosit göçünü artırır, nötrofil ve eozinofilleri aktive eder, akut faz reaksiyonlarını uyarır. Bu nedenle, bu sitokinin aktivasyonuna engel olan TNF- α inhibitörleri; romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psoriasis/psoriatik artrit, juvenil idiopatik artrit, Chron hastalığı, ülseratif kolit gibi kronik romatizmal ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde tek başlarına veya diğer tedavi seçeneklerine eklenerek sıklıkla kullanılırlar (1). Şu anda kullanımda olan beş TNF- α inhibitörü mevcuttur. Bunlar; infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab ve pegoldür (2). Bu ilaçlar genelde güvenlidirler ve iyi tolere edilirler. Ancak bir grup istenmeyen ilaç reaksiyonuna da neden olabilirler (3). Bu grup ilaçlarla hem etki mekanizması ile ilişkili olan yan etkiler hem de immün mekanizmaların katılımı ile ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları tanımlanmıştır.

Bu makalede TNF- α inhibitörü ile ortaya çıkan istenmeyen ilaç reaksiyonlarından sistemik veya lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gibi alerjik reaksiyonlar yada daha geniş tanımı ile aşırı duyarlık reaksiyonları anlatılacaktır.

Infliximab

Infliximab (IFX) bir kimerik IgG1 monoklonal antikorudur. İlk kullanıma giren ve bu nedenle de en çok kullanılan TNF- α inhibitörüdür. 1998'de kullanıma girmesi ile başta inflamatuvar barsak hastalıkları olmak üzere pek çok kronik inflamatuvar ve romatizmal hastalığın tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (4, 5).

Etanercept

Etanercept (ETN), TNF- α reseptörünün ligand bağlayan bölümünün IgG'nin Fc bölgesine füzyonu ile oluşan rekombinant bir proteindir ve esas olarak da TNF- α solubl formuna bağlanır. Ayrıca lymphotoxin- α 'yı (LT- α) bloke eden tek TNF- α inhibitörüdür. Romatoid artrit, AS, psoriatik artrit ve juvenil idiopatik artrit gibi çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılır. Etkinliği ve güvenilirliği pek çok çalışmada gösterilmiştir, ancak sıklıkla enjeksiyon yeri reaksiyonuna ve az da olsa sistemik alerjik reaksiyona yol açar (6, 7).

Yazışma Adresi: Sevim Bavbek
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı
E-mail: sevim.bavbek@medicine.ankara.edu.tr

Adalimumab

Adalimumab (ADA), TNF- α 'yı inhibe eden tam human bir IgG1 monoklonal antikordur ve kronik romatizmal ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılır. Tam human bir monoklonal antikor olarak oldukça güvenilir olmakla birlikte az da olsa sistemik veya lokal aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olur (8-10).

Golimumab

Golimumab bir human IgG1 monoklonal antikorudur. İnsanda TNF- α 'ya yüksek afinite ve spesifite ile bağlanır. Enjeksiyon yeri reaksiyonu veya makulopapüler döküntüye neden olduğunu bildiren veriler vardır (11,12).

Certolizumab pegol

Certolizumab pegol humanize monoklonal antikorun, *fragment antigen binding* (Fab) parçasının ilacın vücutta yarı ömrünü artırmak için polietilen glikol ile kombine olmuş bir TNF- α inhibitörüdür (13).

Düşük oranda enjeksiyon yeri reaksiyonuna yol açtığı bildirilmiş ancak sistemik alerjik reaksiyona neden olduğu konusunda veri yoktur (11, 12).

B- TNF- α İnhibitörlerine Karşı Gelişen Alerjik veya Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

TNF- α inhibitörlerine karşı sistemik veya lokal aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir. İntravenöz ve subkutan kullanılan TNF- α inhibitörlerine karşı sistemik reaksiyonlar gelişirken, subkutan kullanılan TNF- α inhibitörlerine karşı ek olarak lokal aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişir. Her iki reaksiyon tipi de erken veya geç ortaya çıkabilir. Erken reaksiyonlar enjeksiyonu izleyen ilk 24 saatte, çoğunlukla da ilk 1-6 saatte ortaya çıkarlar. Geç reaksiyonlar ise 24 saat ile 14 gün içinde görülürler (14).

1- Sistemik Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

a- Klinik özellikler

TNF- α inhibitörleri ile ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları sistemik veya lokal olabilir. Erken tip sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları kaşıntı, eritem, ürtiker, anjiödem gibi deri ve mukozaya sınırlı hafif reaksiyonlardan sistemik anafilaksiye kadar değişen şiddette olabilir (7-10). Olayın alerjik olduğunu düşündüren semptomlar ürtiker, hırıltılı solunum (wheezing), öksürük atağı veya çoklu sistem tutulumu ile seyreden anafilaksidir. Klinik bulgusu alerjik reaksiyona benzeyen ancak ilaç ile ilk karşılaşmada ortaya çıkan ve daha hafif klinik bulgularla seyreden infüzyon reaksiyonlarında da benzer bulgular olabilir ama daha çok; ateş, titreme, bel, sırt ve baş ağrısı, bulantı, kusma, nefes darlığı, hipo/hipertansiyon, taşikardi ve kızarma (flushing) vardır. Gerçekte infüzyon reaksiyonları immün mekanizmalarla açığa çıkan alerjik reaksiyonlardan daha sık görülür (14).

Geç tip sistemik reaksiyonlar ise Tip III veya Tip IV immün mekanizmanın katılımı ile ortaya çıkan aşırı

duyarlılık reaksiyonlarıdır. Tip III'de immün komplekslerin deri, böbrek veya diğer organlarda küçük damar duvarlarında toplanması ile serum hastalığına benzer bir klinik ortaya çıkar. Ateş, halsizlik, kas ağrısı, artrit/artralji, çene eklemine ağrı veya sertlik, deride eritem veya döküntü, kaşıntı, purpura ve konjonktival eritem ile karakterlidir (11).

Tip IV immün mekanizmanın katıldığı alerjik reaksiyonlar ise makulopapüler döküntüler gibi hafif veya lökositoklastik vaskülit, eritem multiforme (EM), Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ciddi deri tutulumları ile seyredebilir. Ciddi deri tutulumları daha çok RA olan kadın hastalarda görülmüştür (11, 15).

b- Mekanizmalar

Humoral yanıtlar

TNF- α inhibitörleri büyük moleküllü proteinlerdir ve immün sistemi özellikle de humoral immün sistemi kolaylıkla uyarabilirler. TNF- α inhibitörlerine karşı gelişen humoral yanıtlar en erken 10-14 günde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle tekrarlayan karşılaşmalarda görülür. Çoğunlukla IgG tipidir ancak az oranda IgE ve IgM tipi antikorlar olarak ortaya çıkarlar. Bu antikorların en zararsız hali geçici olmalarıdır ancak bazı durumlarda nötralizan veya non-nötralizan antikor özelliği gösterebilirler. Non-nötralizan olanlar genelde geçici olarak bulunurken nötralizan olanlar hastalığın aktivitesini azaltabilir ve klinik remisyona engel olabilirler. TNF- α inhibitörleri kullanan hastaların %30'dan fazlası başlangıçtaki tedavi yanıtlarını zamanla kaybetmişlerdir (16, 17).

TNF- α inhibitörleri ve bunlara karşı gelişen antikorlardan oluşan immünkompleksler ilacın klirensi arttığı için daha yüksek ilaç dozu gerektirebilir ve bu da yan etki ihtimalini artırır. Infliximab (IFX) bir kimerik IgG1 monoklonal antikor olarak %25 oranında sıçana ait moleküller taşır ve bu moleküllere karşı anti-IFX antikorlar gelişirler. Adalimumab human monoklonal antikor olmasına karşın ona karşı da monoklonal antikorlar gelişebilir ancak ADA'nın hangi parçasına karşı antikor geliştiği yeterince açık değildir. Golimumab ve Certolizumab pegol'e immün yanıtlar için uzun dönem izlem gerekmektedir (5). TNF- α inhibitörlerine karşı gelişen humoral yanıtlar üzerinde ilacın kendi moleküler özelliği dışında başka faktörlerin de rolü vardır. Hastanın genetik özellikleri (-308 G/G, -857 C/T, +489 GG, HLA-DRB1-0404 ve 0101), tedaviye ara verilmesi ve sonra tekrar başlanması (5-8 kat risk), birlikte methotrexate veya leflunomid gibi immünsüpresiflerin verilmesi TNF- α inhibitörlerine karşı nötralizan antikorların gelişimini azaltır (14).

Kullanımda olan TNF- α inhibitörlerine karşı gelişen antikor insidanslarının farklı romatolojik veya inflamatuvar hastalıklarda ve kullanılan TNF- α inhibitörlerine göre farklı oranlarda olduğu dikkati çekmiştir (Tablo-1).

Tablo-1. TNF- α inhibitörlerine karşı gelişen antikorlar (1,8,10).

• Infliximab sp. antikor	– %12-62.5 (RA, Chron hst.) – %20-37.5 (AS) – %13 (tüm inflamatuvar hst.)
• Certolizumab pegol sp. antikor	– %3.3-25.3 (Chron hst.)
• Adalimumab sp. antikor	– %0.3- 2.8-38 (Chron hst.) – %51 (Psoriasis) – %30 (AS)
• Golimumab sp. antikor	– %16 (RA) – 0.4-2.9 (Chron hst.)
• Etanercept sp. antikor	– %0.6-%3-%18 (RA-AS)

TNF- α inhibitörlerine karşı gelişen antikorlardan IgE izotipi, klasik Tip I immün mekanizma ile erken sistemik alerjik reaksiyonlara yol açarlar. IgG izotipinin ise Fc parçasının makrofajlar üzerindeki Fc reseptörüne bağlanması ve bu reseptörü taşıyan makrofaj, bazofil ve nötrofil gibi hücrelerden mediatör salınımı ile erken sistemik alerjik reaksiyonlara yol açacağı varsayılmaktadır ancak bu mekanizma daha çok hayvan modellerinde çalışılmıştır (5, 11, 18).

Kliniği erken sistemik alerjik reaksiyonlara benzeyen ancak TNF- α inhibitörleri ile ilk karşılaşmada ortaya çıkan akut infüzyon reaksiyonlarının hangi mekanizma ile ortaya çıktığı çok iyi bilinmemektedir. Kullanılan TNF- α inhibitörünün aktif makrofajlar veya diğer immün hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olması ile ilişkilendirilmiştir (11, 18).

Hücresele yanıtlar

Tip IV immün mekanizmanın katıldığı alerjik reaksiyonlarında altta yatan hücresele immün mekanizmalar çok fazla çalışılmamıştır. Ancak geç okuma IDT test pozitifliği ve biyopsi örneklerinde histolojik veya histokimyasal araştırmalar yapılmıştır (11).

2- Lokal Aşırı Duyarlık Reaksiyonları

Subkutan uygulanan TNF- α inhibitörleri ile ortaya çıkan enjeksiyon yeri reaksiyonları en sık görülen istenmeyen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonların oluş mekanizması hakkında yapılan çalışmalar azdır. Bir kısmı irritatif bir kısmı immün mekanizmalar aracılığı ile ortaya çıkabilir. Çoğunun irritatif olduğu ve ilk uygulamada ortaya çıktığı düşünülmektedir. İrritatif reaksiyonlar genellikle ilk uygulamada görülür ve zamanla kaybolur, tedaviyi kesmek gerekmez. Enjeksiyon yeri reaksiyonlarının ne kadarının immün mekanizmalarla olduğunu söylemek güç olmakla birlikte %40'ına immün mekanizmaların aracılık ettiği söylenebilir.

İmmün mekanizmalarla ortaya çıkan enjeksiyon yeri reaksiyonları hakkında da oldukça az çalışma olup, Tip I, Tip III ve Tip IV immün mekanizmaların aracılık edebileceği hakkında bilgi veren olgu sunuları vardır. Bu grup reaksiyonlar tekrarlayan karşılaşmalarda görülürler

ve her enjeksiyonda daha progresif olan enjeksiyon yeri reaksiyonları ortaya çıkar. Tip III ve Tip IV mekanizmanın aracılık ettiği enjeksiyon yeri reaksiyonlarında "recall" reaksiyonlar görülür (8, 9, 19-21).

C- TNF-A İnhibitörlerine Karşı Gelişen Alerjik veya Aşırı Duyarlık Reaksiyonlarına Yaklaşım

1- Tanısal yaklaşım

Erken tip sistemik veya lokal aşırı duyarlık reaksiyonlarından IgE aracılığı ile olanları göstermede erken okunan prik ve intradermal deri testleri (IDT) tanıda önemlidir. Bu açıdan kullanılacak TNF- α inhibitörlerinin iritan konsantrasyonları tam olarak bilinmemekle birlikte yapılmış bazı deri testi çalışmaları vardır. Bu çalışmalarda sorumlu TNF- α inhibitörleri ile direkt prik test ve 1:10 dilüsyona kadar da IDT kullanılmıştır ve bu sulandırmalar ile elde edilen pozitiflikler hastaların klinik bulguları ile uyumlu bulunmuştur (21-25).

Ayrıca serumda infliximab spesifik IgE, IgG ve IgM gibi antikorların da ELISA ile ölçüldüğü çalışmalar bildirilmiştir (17, 22, 26). Geç tip sistemik aşırı duyarlık reaksiyonlarında yama testi veya geç okunan IDT'lerin tanı değeri bilinmemektedir (26).

2- Tedavi yaklaşımı

En pratik ve basit yaklaşım reaksiyona yol açan TNF- α inhibitörünü değiştirmek ve yerine bir başka TNF- α inhibitörü vermektir (12). Sitokin salınımı ile ortaya çıkan akut infüzyon reaksiyonlarında ise sistemik steroid, antihistaminik, analjezik, antipiretik ve sıvı desteği ile yapılan premedikasyon yararlıdır.

Akut sistemik ve IgE aracılı enjeksiyon yeri reaksiyonlarında hızlı ilaç desensitizasyonu etkili ve güvenli bir seçenektir. Bu yolla aşırı duyarlık reaksiyonu tanımlayan olguların, reaksiyon gösterdikleri ilaca karşı geçici bir tolerans göstermesi ve ilk seçenek ilaçlarını alabilmesini mümkün olmaktadır. İntravenöz kullanılan TNF- α inhibitörü Infliximab ile orta-ağır şiddette akut sistemik aşırı duyarlık reaksiyonu tanımlayan olgularda en sık kullanılan 12 basamaklı hızlı ilaç desensitizasyonudur. Bu yöntemle sadece infliximab değil, diğer pek çok biyolojik ajana karşı orta-ağır şiddetteki anafilaktik reaksiyon geçiren hasta başarı ile desensitize edilebilmekte ve reaksiyona yol açan ilacını kullanmaya devam edebilmektedir (11, 18, 27, 28).

Benzer şekilde subkutan kullanılan TNF- α inhibitörleri ile ortaya çıkan ve Tip I immün mekanizmanın eşlik ettiği enjeksiyon yeri reaksiyonlarında ise subkutan yolla hızlı ilaç desensitizasyonunun etkili ve güvenli olduğunu gösteren olgu sunuları ve olgu serileri yayınlanmıştır. Etanercept ve adalimumab'a karşı gelişen lokal veya sistemik alerjik reaksiyonlara karşı geliştirilen subkutan hızlı ilaç desensitizasyonu protokolleri başarı ile kullanılmıştır (24, 25, 29-32).

Sonuç olarak kronik romatizmal ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde TNF- α inhibitörleri sıklıkla kullanılır. Bu ilaçlar genelde güvenlidirler ve iyi tolere edilirler ancak sistemik veya lokal enjeksiyon yeri

reaksiyonu gibi aşırı duyarlık reaksiyonuna neden olabilirler. İntravenöz veya subkutan ilaç desensitizasyonu bu durumlarda etkin ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.

Kaynaklar

1. Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. Anti-TNF-alpha inhibitors: a new therapeutic approach for inflammatory immune-mediated diseases: an update upon efficacy and adverse events. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22(3):557-65.
2. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics* 2008;117:244-79.
3. Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:212-25.
4. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(9):806-15.
5. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):43-52.
6. Culy CR, Keating GM. Etanercept: an updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002;62:2493-537.
7. Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, et al. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2006;65:379-84.
8. Benucci M, Manfredi M, Demoly P, et al. Injection site reactions to TNF- α blocking agents with positive skin tests. *Allergy* 2008;63:138-9.
9. Paltiel M, Gober LM, Deng A, et al. Immediate type I hypersensitivity response implicated in worsening injection site reactions to adalimumab. *Arch Dermatol* 2008;144(9):1190-4.
10. Sator P. Safety and tolerability of adalimumab for the treatment of psoriasis: a review summarizing 15 years of real-life experience. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9(8):147-58.
11. Santos RB, Galvão VR. Monoclonal Antibodies Hypersensitivity: Prevalence and Management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37(4):695-711.
12. Ma X, Xu S. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. *Biomed Rep*. 2013 Mar;1(2):177-84.
13. Launois R, Avouac B, Berenbaum F, et al. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis. *J Rheumatol* 2011;38(5):835-45.
14. Patel SV, Khan DA. Adverse Reactions to Biologic Therapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017 May;37(2):397-412.
15. Borra's-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borra's C, et al. Adverse Cutaneous Reactions Induced by TNF- α Antagonist Therapy. *Southern Med J* 2009;102 (11): 1133-9.
16. Wendling D, Verhoeven F, Guillot X, Prati C. Immunogenicity of TNF alpha inhibitors in rheumatology: many questions, enough answers? *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(1):1-3.
17. Matucci A, Pratesi S, Petroni G, et al. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. *Clin Exp Allergy* 2013;43(6):659-64.
18. Vultaggio A, Maggi E, Matucci A. Immediate adverse reactions to biologicals: from pathogenic mechanisms to prophylactic management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(3):262-8.
19. Batorycka-Baran A, Flaig M, Molin S, et al. Etanercept-induced injection site reactions: potential pathomechanisms and clinical assessment. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(6):911-21.
20. Zeltser R, Valle L, Tanck C, et al. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha-receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol* 2001;137(7):893-9.
21. Bavbek S, Ataman S, Akinci A, et al. Rapid subcutaneous desensitization for the management of local and systemic hypersensitivity reactions to etanercept and adalimumab in 12 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:629-32.
22. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Maggi E. Skin testing and infliximab-specific antibodies detection as a combined strategy for preventing infusion reaction. *Intern Emerg Med* 2012; 7 (Suppl 2):77-9.
23. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1259-66.
24. Bavbek S, Aydın O, Ataman S, Cahill K, Castells M. Injection-site reaction to etanercept: role of skin test in the diagnosis of such reaction and successful desensitization. *Allergy* 2011;66(9):1256-7.
25. Bavbek S, Ataman Ş, Bankova L, Castells M. Injection site reaction to adalimumab: positive skin test and successful rapid desensitization. *Allergol Immunopathol* 2012;41(3):204-6.
26. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, et al. Hypersensitivity Reactions to Biologicals: True Allergy? *Curr Treat Options Allergy* 2016;3:147-157.
27. Galvao VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents—updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:175-85.
28. 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;124:1259-66.
29. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, et al. Adalimumab desensitization after anaphylactic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:547-8.

30. Rodriguez Jimenez B, Dominquez-Ortega J. Successful adalimumab desensitization after generalized urticaria and rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:246-7.
31. de la Varga Martínez, R, Gutierrez Fernandez D, Foncubierta Fernandez A, et al. Rapid subcutaneous desensitization for treatment of hypersensitivity reactions to etanercept in two patients with positive basophil activation test. *Allergol Int* 2017;66(2):357-9.
32. Bavbek S, Lee MJ. Subcutaneous Injectable Drugs Hypersensitivity and Desensitization: Insulin and Monoclonal Antibodies. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37(4):761-71.