

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL USO DE ANTAGONISTAS DEL TNF TRAS UNA INFECCIÓN GRAVE

Claudia Alejandra Pereda, Clínica Mediterráneo, ALMERÍA

1. Introducción

La incorporación de agentes biológicos en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, ha resultado en reducción de progresión radiológica del daño articular (2) y mejoría clínica (3). Sin embargo, ha habido cierta preocupación porque pudiera alterar el sistema inmune. En este sentido, se han reportado series de pacientes con reactivación de tuberculosis (4), asociación a enfermedades oportunistas/bacterianas y otras (5-6). Incluso hay trabajos que sugieren que en pacientes debilitados con infecciones (dérmica-neumonías etc.) estaría contraindicado su uso. Actualmente, con la implementación del screening de TBC (prueba de Mantoux) y ejecución de protocolo preventivo en caso de positividad, no se ha observado un incremento en los caso de TBC en estos pacientes (7). Es de interés el evaluar la evidencia actual de la seguridad en la utilización de agentes anti-TNF posterior a infecciones severas y/o prótesis infectadas.

2. Objetivos

Revisar la evidencia sobre seguridad de agentes anti-TNF administrados con posterioridad a una infección grave o prótesis infectada.

3. Criterios de selección

Tipos de estudios

Se revisaron estudios randomizados controlados en población de pacientes > de 18 años que recibieran tratamiento con distintos agentes anti TNF : Infliximab, etanercept , adalimumab u otros.

Tipos de participantes

Población > de 18 años que presentara/o hubiera presentado infección grave/sepsis/prótesis infectada

Tipos de intervenciones

Tratamiento con distintos agentes anti TNF: Infliximab, etanercept , adalimumab u otros.

Tipos de medidas de desenlace

Seguridad en primer término y eficacia en segundo, del uso de Anti-TNF en pacientes que sufren o han sufrido infección grave o prótesis infectada.

4. Estrategia de búsqueda de estudios

Estrategia en "EMBASE"

- 1 Infliximab/ 6236
- 2 limit 1 to (human and article and adult< 18 to 64 years) 1127
- 3 Adalimumab/ 1373
- 4 limit 3 to (human and article and adult <18 to 64 years) 110
- 5 Etanercept/ 4321
- 6 limit 5 to (human and article and adult< 18 to 64 years) 566
- 7 prosthesis 7057
- 8 limit 7 to (human and article and adult <18 to 64 years) 1640
- 9 sepsis 32763
- 10 limit 9 to (human and article and adult <18 to 64 years) 7495
- 11 Infection 50895

12 limit11 to (human and article and adult <18 to 64 years) 9499
 13 (tumor necrosis factor alpha antibody or tumor necrosis
 alpha antibody) 2806
 14 limit 13 to (human and article and adult <18 to 64 years) 313
 15 2 or4 or 6 or14 1602
 16 10 or 12 16526
 17 15 and 8 0
 18 15 and 16 150
 19 18 not transplant not crohn not ulcerative colitis 107

Estrategia en "PUBMED"

1 search anti-tnf or TNF or Infliximab or etanercept or
 adalimumab Limits: adult 19-44 years , meta-analysis,
 randomized controlled trial, humans 551
 #2 search "Sepsis" [MESH] Limits: Adult : 19-44 years,
 Meta-Analysis, Randomized controlled trial, humans 760
 #3 search "Infection" [Mesh] Limits: Adult: 19-44 years,
 Meta-Analysis, randomized controlled trial, humans 5242
 #4 search (2) or(3) 5242
 #5 search (1) and (4) 65
 #6 search "prosthesis"[Mesh] Limits: Adult: 19-44 years,
 Meta-Analysis, randomized controlled trial, humans 2007
 #7 search (1) and (6) 1

Estrategia en "COCHRANE LIBRARY"

Anti -tnf and prosthesis 0
 TNF antagonist and prosthesis 0
 Infliximab and prosthesis 0
 Etanercept and prosthesis 1
 Adalimumab and prosthesis 0
 Anti-tnf and sepsis 0
 TNF antagonist and sepsis 0
 Infliximab and sepsis 1
 Etanercept and sepsis 0
 Adalimumab and sepsis 0
 Anti-tnf and infection 7
 TNF antagonist and infection 0
 Infliximab and infection 10
 Etanercept and infection 7
 Adalimumab and infection 2

Revisión de ACR de los últimos 3 años

2005: 2 artículos para prótesis y 17 para infección
 2004 : 2 artículos para prótesis y 17 para infección
 2003: 0 artículos para prótesis y 19 para infección

5. Métodos de la revisión

Las 171 citas fueron introducidas y gestionadas en Procite v.5 y revisadas a nivel de título y abstract por dos revisores independientes, con consenso en la inclusión de cada par y disolución de las incongruencias por un tercer investigador. Se recuperaron todos los artículos que cumplieran los criterios de inclusión o que no tuvieran abstract, o este no dejara claro que el estudio cumplía criterios. Los estudios finalmente seleccionados fueron todos evaluados por pares independientes y sus datos recogidos en hoja de recogida de datos *ad hoc*, que habían sido previamente pilotadas. Los datos recogidos fueron posteriormente introducidos en RevMan v.4.2.7. La revisión detallada de los artículos arrojó 2 estudios duplicados que fueron retirados, y produjo otros 7 estudios seleccionados por búsqueda manual, lo que supone un total de 176.

5.1. Calidad de los estudios incluidos

La calidad de los estudios seleccionados, se efectuaron a través de los criterios validados de **Jadad 1996**. De acuerdo a esto, 7 de los 9 estudios, presentaban una calidad de moderada a pobre (Jadad 1 o 2) y solo 2 estudios Zein 2005 y Cohen 1996 tuvieron un Jadad 3 y 4 respectivamente.

6. Resultados

6.1. Descripción de los estudios

Se incluyeron un total de 9 estudios, de los cuales, 7 estaban en relación a empleo de agentes anti-TNF en sepsis, concretamente en Unidad de Cuidados Intensivos (Abraham 1998, Abraham 1997, Abraham 1995, Clark 1998, Cohen 1996, Gallagher 2001, Pittet1999). 1 estudio correspondió a empleo de anti-TNF en Síndrome de Jarish-Herxheimer (Coxon 1997) y por último 1 estudio de empleo de Etanercept como co-adyuvante en tratamiento de pacientes con hepatitis C, RNA positivos (Zein-2005).

En primer término, no se hallaron estudios clínicos en relación a seguridad de Anti-TNF posterior a una complicación infecciosa de una prótesis y/ o infección muy severa. Sin embargo, en el análisis, final se convino incluir 9 estudios en donde el anti TNF se utiliza como tratamiento co-adyuvante en pacientes con infección severa concomitante. De estos , 8 estudios correspondían a sepsis o infección severa tipo bacteriana o mixta y 1 estudio, a infección viral (HCV). 8 estudios utilizaron agentes anti-TNF distintos a Infliximab, Etanercept o Adalimumab. 1 solo estudio utilizó Etanercept como agente anti-TNF. 1 estudio utilizó Afelimomab y otro, Etanercept, ninguno de estos 2 últimos agentes anti-TNF, se utilizan como tratamiento anti -TNF habitual en las enfermedades reumáticas.

El estudio de Pittet -1999 sugiere que el empleo de etanercept en sepsis, disminuye los días de permanencia en UCI y el tiempo de apoyo ventilatorio mecánico y el número de pacientes con distress respiratorio agudo ($p < 0,00001$). Pero, 3 estudios (Abraham-1995, Abraham-1997 y Cohen-1996) mostraron que no había diferencia con respecto a placebo, en lo que respecta a disminución de la mortalidad a 28 días, ni tampoco a la activación de citocinas (Abraham-1998). Además, el estudio de Zein-2005, sugirió que Etanercept como co-adyuvante en tratamiento de pacientes con hepatitis C, RNA+, disminuía a 24 semanas la carga viral y además normalizaba parámetros bioquímicos como el ALT [OR 4.09 (1,67, 10,01) 95% CI.].

Con respecto a la seguridad de los agentes anti-TNF, no hubo diferencias significativas con respecto a efectos adversos en relación a placebo.

7. Características de los estudios incluidos

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Mediciones	Notas
Abraham -1997	Estudio randomizado, prospectivo, multicéntrico, doble ciego, placebo-control -28 días -Financiado por : Hoffman-La Roche	N= 498pacientes [201 pacientes inicial y luego de una 2da randomización. 297 pacientes(posterior a un análisis inicial)] Edad: Placebo: 57,3+-17,6, 0,042 mg/Kg. 58,4 +-17,5, 0,083mg/Kg: 58,7+-16 Mujeres %: placebo: 39% 0,042mg/Kg: 38% 0.083mg/Kg: 43% Criterios de inclusión: hipertermia >38,3, hipotermia <35,6, taquicardia >90 latidos por minuto, taquipnea. 20 respiraciones-min, evidencia de trastornos de perfusión: trastornos mental, trastorno cognitivo, hipoxemia:Pa 75mmHg, o una disminución aguda de paO2 >15mmHg por debajo de nivel basal, elevación de lactato, o acidosis metabólica, oliguria, CID. Criterios de Exclusión: Si estuvieron enrolados en otro estudio, si no dieron consentimiento informado, si fueran menores a 18 años, si pesaran más de 120Kg, si tuvieran otra enfermedad subyacente con riesgo de vida o estado vegetativo crónico. También si recibieron naloxona 4 horas previas a la infusión del medicamento, o si recibieron más de 0,5mg/Kg de prednisona, embarazo, o amamantando, hemorragia incontrolable o hipersensibilidad a ratón., si tuvieran rechazo de transplante.	-Placebo: 1 infusión-30mins -p55: 0.008mg/Kg-1infusión-30mins -p55: 0,042 mg/Kg-1 infusión-30mins -p55: 0,083 mg/Kg-1 infusión-30mins se planificó un análisis inicial donde por aumento discreto de la mortalidad , se decidió eliminar el brazo correspondiente a p55:0,008mg/Kg se efectúa una segunda randomización -Placebo -p55 0,042mg/Kg -p55 0,083mg/Kg	-Mortalidad a los 28 días: p55: 0,083 mg/Kg: 23% p55: 0,042 mg/Kg: 37% Placebo: 36% Representa un 36 % de reducción de mortalidad entre los pacientes recibiendo p55: 0,083 mg/Kg, comparado con placebo p<0,07.	Abandonos: 0 E. adversos 59% para todos los pacientes que recibieron tratamiento p55-IgG E. Adversos Serios: 53% en grupo p55: 0,083 mg/Kg, 59% en grupo p55: 0,042 mg/Kg y 65% de aquellos que recibieron placebo Limitaciones No está especificado el tipo de randomización y cegamiento comentarios El estudio es un poco confuso debido a las 2 randomizaciones efectuadas Jadad:1
Abraham-1995	Estudio prospectivo , randomizado, multicéntrico, doble-ciego, placebo-control -28 días -Financiado por Miles Inc.	N=994 Nº mujeres: _no menciona Edad:-no menciona Pacientes >18 años que cumplían criterios de sepsis Criterios de inclusión: hipertermia >38,3, hipotermia <35,6, taquicardia >90 latidos por minuto, taquipnea. 20 respiraciones-min, evidencia de trastornos de perfusión: trastornos mental, trastorno cognitivo,	2 grupos: - shock: 478p - no shock.493p 3 ramas: -Anti-TNF (M): 15mg/Kg:332p -Anti TNF (M): 7,5mg/Kg:332p -Placebo:330p Criterios de inclusión: hipertermia >38,3, hipotermia <35,6, taquicardia >90 latidos por minuto, taquipnea. 20 respiraciones-min,	Mortalidad a 28 días -Shock: .Anti-TNF 15mg: 37,7% .Anti-TNF 7,5: 37,8% .Placebo:45,6 -No Shock: .Anti-tnf 15mg:24,8% .Anti-TNF 7,5mg:21,7% .Placebo:21,1%	Abandonos:por imposibilidad de seguimiento-Total. 9 pacientes Anti-TNF 15:mg/Kg: 3 Anti-Tnf 7,5mg: 2 Placebo:4 -Efectos Adversos: Serios: -Shock 1-Anti TNF 15mg/Kg: 14

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Mediciones	Notas
		<p>hipoxemia: Pa 75mmHg, o una disminución aguda de paO₂ >15mmHg por debajo de nivel basal, elevación de lactato, o acidosis metabólica, oliguria, CID.</p> <p>Criterios de Exclusión: Si estuvieron enrolados en otro estudio, si no dieron consentimiento informado, si tuvieran otra enfermedad subyacente con riesgo de vida o estado vegetativo crónico. También si recibieron naloxona 4 horas previas a la infusión del medicamento, o si recibieron más de 0,5mg/Kg de prednisona, embarazo, o amamantando, hemorragia incontrolable o hipersensibilidad a ratón.,</p>	<p>evidencia de trastornos de perfusión: trastornos mental, trastorno cognitivo, hipoxemia: Pa 75mmHg, o una disminución aguda de paO₂ >15mmHg por debajo de nivel basal, elevación de lactato, o acidosis metabólica, oliguria, CID.</p> <p>Criterios de Exclusión: Si estuvieron enrolados en otro estudio, si no dieron consentimiento informado, si tuvieran otra enfermedad subyacente con riesgo de vida o estado vegetativo crónico. También si recibieron naloxona 4 horas previas a la infusión del medicamento, o si recibieron más de 0,5mg/Kg de prednisona, embarazo, o amamantando, hemorragia incontrolable o hipersensibilidad a ratón.</p>	<p>-Mortalidad a 3 días: -Anti-TNF 15mg/Kg: 41% -Anti-TNF 7,5mg/Kg: 37,3% -Placebo: 60,3%</p>	<p>pacientes 4,3% 2-Anti-TNF 7,5mg/Kg: 19 pacientes, 5,9% 3-Placebo: 12 pacientes 3,7% No hubo evidencia de alergias en ningún grupo -Reacciones a la infusión: -Anti-tnf 15mg=323 pacientes -Anti-TNF 7,5mg: 322 pacientes -Placebo: ninguno No hubo disminución en la mortalidad entre pacientes que recibieron placebo o Anti-TNF (cualquiera de las dosis) a 28 días Hubo una reducción significativa de la mortalidad 3 días posteriores a la infusión de 44% en Anti-TNF 15mg y 48,7 en el grupo Anti-TNF 7,5mg. Jadad: 2</p>
Abraham-1998	<p>Estudio controlado doble ciego -28 días -Financiado por Bayer Corporation</p>	<p>N= 1879 pacientes trat: 949 cont: 930 Edad: Trat: 59,2(17,1) Cont: 59,0(17,2) Mujeres% Trat: 60,5% Cont: 60,5% C. inclusión: >18 años admitidos en hospital dentro de las 12 horas de shock, evidencia clínica de infección aguda, hipertermia, hipotermia, taquicardia, taquipnea, hipotensión, uso de vasopresores para mantener TA sistólica >90, disfunción de órganos (Glasgow score coma <14, trastornos</p>	<p>A 28 días. -TNF-alpha: 7,5mg/Kg infusión única dentro de las 4 horas de randomización -Placebo: 0,25% albumina sérica.</p>	<p>Nº de pacientes vivos en ambos grupos: trat: 382 (40,3%) cont: 398(42,8%) Tiempo de muerte: trat. no hubo diferencia entre los grupos tampoco en: 7-14 días causa de mortalidad, fallo orgánico. Supervivencia: trat.: 95 (38,2%) cont: 97 (38,5) Inf. Gram* trat: 88 (41,1%) cont: 96 (49,0%) Coagulopatías:</p>	<p>Abandonos : 27 Muertes 10 E. adversos: trat: 513(54,1%) cont: 513(55,2%) No hubo una mejora en la supervivencia al shock séptico con tratamiento anti-TNF. Hubo una disminución en coagulopatías Limitaciones: No se explicita como se efectuó la randomización de los pacientes jadad: 2</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Mediciones	Notas
		cognitivos no debidos a sedantes, hipnóticos, hipoxemia, , oliguria, coagulación intravascular diseminada, plasma lactato elevado, acidosis metabólica, productos de degradación de la fibrina. criterios de Exclusión: Si estuvieran		trat:20,3% cont:30,8%	
Clark-1998	Estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado. -40 días -Financiado en parte por: Real Colegio Australiano de Cirujanos, Consejo de Salud de Nueva Zelanda, Centocor Malvern PA.	N= 56 pacientes Placebo: 28 pacientes cA2: 28 pacientes -Edad: Grupo control:52,5 años (19-79) Grupo tratamiento: 57,5 años (23-84) -Mujeres: Grupo control: 15 pacientes: 53,5% Grupo tratamiento: 9: 32,1% - Criterios de Inclusión: Sepsis, de acuerdo a criterios del Colegio Americano de Torax/ Sociedad de medicina Crítica-Consensus. -Criterios de Exclusión: < de 18 años, embarazo, previa enfermedad cn expectación de muerte en 1 semana, participación en investigación otra droga en los previos 30 días, HIV positivo, transplante de órgano, hemorragia incontrolable, neutropenia inducida por quimioterapia	-Placebo: Fosfato buffer IV en única dosis. -cA2: 300mg, (Anticuerpo quimérico neutralizante de TNF-Alpha)en dosis IV única dentro de las 12 horas desde el inicio de la sepsis.	-Concentración plasmática de TNF-alpha: Disminución significativa en el grupo tratamiento a 8hs de la infusión, pero un incremento en 11 de los 14 pacientes , pero en el grupo control hubo un incremento en 1/12 pacientes -Concentración de citokinas: Fue detectable en 7 de 10 pacientes en grupo placebo y en 3 de 9 pacientes en el grupo tratamiento -Concentración de Interleukinas: La concentración más alta de IL-1B coincidió con la concentración más alta de concentración de TNF-alpha. IL-6, IL-8 e IL-10 disminuyeron significativamente 8 horas después de la infusión y se elevaron a posteriori sin haber diferencia significativa entre placebo y tratamiento. La infusión de anti-TNF (cA2) no cambió el patrón de citokinas durante la sepsis ni tampoco el patrón fisiológico	Abandonos: -Placebo: Día 0: 1 Día 21:3 Total 4pacientes Tratamiento: Día 0:2 Día21: 1 Total 3 pacientes -Muertes: -Placebo Día 0: 10 Día 21. 1 Total 11 pacientes -Tratamiento Día 0:9 Día 21: 1 Total 10 pacientes Limitaciones: No se especifica como fe randomización- cegamiento Jadad: 3
Cohen-1996	Estudio randomizado, internacional, multicéntrico, placebo-control. -28 días -Financiada	N= 553 edad.: Bay times 15mg/kg(56,7+-17,6), Bay times 3mg/Kg: (57,4 +-16,8), Placebo(57,0+-17,3) Mujeres % Bay times 15mg/kg: 85pacientes---Bay times	1-Bay times 1351: 15mg/Kg, 1 dosis IV 2-Bay times 1351: 3mg/Kg, 1 dosis IV 3-Placebo, 1 dosis IV	-Mortalidad a los 28 días Placebo: 66pac (39,5%), 3mg/Kg: 57 (31,5%), 15mg/Kg: 87 (42,4%) no significativo -Reversibilidad del shock:	Abandonos: no mencionan E.adversos 66 (32,2%) de los 205 pacientes que recibieron 15mg/Kg, 54 de 181 pacientes tratados con

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Mediciones	Notas
	parcialmente por Bayer Corporation	3mg/Kg: 85 pacientes----- Placebo: 80 pacientes. Criterios de inclusión: Estado de shock séptico: 1-TA < 90, 2-descenso de 40mmHg desde el basal por al menos 30 mins sin respuesta a fluidos.2-ausencia de otras enfermedades con riesgo de vida Criterio de exclusión: otras causas de shock: IAM O HIPOVOLEMIA. Criterios de exclusión:		Bay times 1351: 15mg/Kg: 85 pacientes (78%), Bay times 1351: 3mg/Kg: 81 pacientes (78,6%), Placebo: 68 pacientes (70,1%) P: 0,17 no significativo -frecuencia de daño orgánico # hasta los 28 días: 15mg/Kg: 75 (50,7%) (vs placebo 0,07), 3mg/Kg: 74 (53,2%) (vs placebo, p:0,16) placebo 83 (62,4%) # pasado los 28 días: 15mg/Kg: 33 (40,2%) vs placebo p=0.03, 3mg/Kg 39 (44,3%) vs placebo 0.06 y placebo 45 (59,2%) no hubo reducción de la mortalidad a 28 días, pero hubo una reducción en el tiempo de reversibilidad del shock.	3mg/kg (29,8%) y 48 (28,7%) de 167 pacientes recibiendo placebo. limitaciones: Comentarios: randomización y cegamiento bien especificados Jadad:4
Coxon-1997	Estudio doble ciego-placebo controlado 4 horas Financiado por Therapeutic Antibodies inc.	N=49 pacientes (20 pacientes tratamiento, 19 pacientes-control) mujeres . 3 pacientes Edad: 12-60 años Criterios de Inclusión: pacientes diagnosticados de reacción Jarisch-Herxheimer, basados en el hallazgo de Borrelia spiroquetas en sangre periférica. Criterios de Exclusión: No especificado	Anti TNF-Fab (ovino-liofilizado): infusión en 30 minutos, seguida de 0,95 sol salina 81L/hora por 24hs) Placebo: Sol. salina 0.9% Penicilina: 600000UI fue administrada IM	Incidencia y severidad de síndrome Jerisch-Herxheimer: Disminuyó significativamente con tratamiento anti-TNF (p<0,01) Niveles de citokinas: reducción de IL-6 e IL8 (pero no IL-1b) p<0.01 No hubo diferencias significativas entre los niveles de citokinas entre grupo placebo y tratamiento. Disminuyó parcialmente TNF-alpha.	Abandonos: no hubo Efectos Adversos: limitaciones: Jadad:1
Gallagher-2001	Estudio randomizado sin cegamiento, multicéntrico, marcador de dosis fase I/II	N=36 pacientes Edad: promedio 60,1 +- 17,3 Mujeres/varones: 18/18: 50% Criterios de Inclusión.: 1- evidencia clínica de sepsis, 2- fiebre >38°C, 3- hipotermia, 4-	-Placebo: -Afelimomab 0,3mg/Kg IV -Afelimomab 1,0mg/Kg IV Afelimomab 3,0mg/Kg IV	-Concentración media de afelimomab: es dosis dependiente ya sea por infusión única o múltiple -Concentración de TNF-alpha	E. Adversos: En todas las dosis de Afelimomab hubo efectos adversos Afel:0.3mg:90 Afel 1.0mg: 129

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Mediciones	Notas
	-28 días -financiado por Knoll Pharmaceuticals Co.	taquicardia (>90 x min), 5- taquipnea < 20 por min, 6- hipotensión (sist<90mmHG), Aquellos pacientes con pobre perfusión de órganos: acidosis metabólica, hipoxia arterial, , oliguria. Criterio de Exclusión: 1- Si ha recibido esta medicación previamente, 2- Corticoides oral o parenteral en los 7 días previos, 3-HIV +, 4- quemaduras o transplantes.		e IL6: Hubo una disminución de IL6 en todos los grupos incluyendo placebo y no hubo diferencias en la concentración de TNF alpha -Vida media: 44,7 horas -Efectividad a 28 días: no hubo disminución a 28 días pero esta estuvo asociada a concentración basal de IL6. -Seguridad -Anticuerpos antimurinos: en el 41% de los casos	Afel 3.0mg:92 Limitaciones: bajo nº de pacientes y no explicita randomización Afelimomab en infusión simple o múltiple es seguro y bien tolerado Jadad:2
Pittet-1999	Estudio randomizado Fase II, doble ciego, placebo controlado -28 días -Financiado Hoffman-La Roche Ltd.	N= 498 pacientes: de los cuales, 247 shock séptico temprano y 251 shock séptico tardío. Edad: Placebo: 56 años Tratamiento: 60 años Mujeres: Placebo. 23 pacientes Tratamiento: 39 pacientes Criterios de Inclusión: 1- Funcionamiento orgánico inadecuado.: a-creatinina >3, b- hepático: elevación de bilirubina total, Got y GPT + de 3 veces sobre el límite normal, c- Hematológica: leucocitos > a 2,0 x10 ⁹ /L, plaquetas< 40x 10 ⁵ /L o coagulación intravascular diseminada, d-Sistema nervioso central. glasgow < 10, e-Pulmonar: infiltrado pulmonar en RX y un gradiente alveolo-arterial >250mmHg o fracción inspirada de oxígeno menor de 280 , f-fallo respiratorio < 5 resp/min o >50 resp/min. -Criterios de Exclusión. No especificados	Placebo en infusión IV. Etanercept: 0,042mg/Kg en infusión IV Etanercept:0,083mg/Kg en infusión IV	-Mortalidad a 28 días: Etanercept 0,083 redujo mortalidad 36% comparado con placebo -Uso y duración de intubación: 14,2 +- 1,0d en el grupo etanercept 0,083 vs 17,4+-1,3 d en el placebo -Número y duración de fallo orgánico: 43% en el grupo etanercept y 56% en el placebo El empleo de etanercept se asoció con tendencia a reducción de mortalidad a 28 días. Se asoció con una disminución en la permanencia en UCI. También se asoció con disminución de fallo de órganos.	Abandonos: 0 (fue hasta el día 28 o muerte) E. Adversos: No se especifica Limitaciones: No se especifica randomización- cegamiento, abandonos. Jadad : 2
Zein NN-2005	Estudio randomizado, placebo-control -24 semanas -Financiado por AMGEN Corp., mayo Foundation y American Liver Foundation	N=44 pacientes Placebo: 25 pacientes Tratamiento: 19 pacientes Edad: Placebo: 45,4 +-5,7 Tratamiento: 43,8+-7,2 Mujeres: % Placebo: 52%	Placebo: placebo SC, 2 veces por semana por 24 semanas en día distinto a interferon. + interferon -alpha SC: 3 millones de Unidades , 3 veces a la semana, + rivabirina: oral. 1000mg/ día (repartidos 2 tomas al día) Tratamiento: placebo + interferon -alpha SC: 3 millones de Unidades , 3 veces a la semana, + rivabirina: oral. 1000mg/ día (repartidos 2	1- Ausencia de RNA HCV (hepatitis C) a 24 semanas: 2darios: a-Ausencia de RNA HCV (hepatitis C) a 48 semanas b-Ausencia de RNA HCV (hepatitis C) a 72 semanas c-Normalización de ALT (9-	Abandonos: a 24 semanas: tratamiento: 5 pacientes y 16 en placebo (eran + HCV RNA) : total: 21 E. Adversos El grupo tratamiento tuvo menos efectos adversos:

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Mediciones	Notas
		<p>Tratamiento: 53%.</p> <p>Criterios de Inclusión: Capacidad de dar Consentimiento informado, ausencia de enfermedad hepática concomitante y ausencia de serología positiva para HIV.</p> <p>Criterios de Exclusión: Abuso de drogas, enfermedad psiquiátrica, convulsiones, enfermedad cardiovascular, diabetes mal controlada, enfermedad autoinmune, o cualquier otra situación que pudiera interferir con el protocolo.</p>	<p>tomas al día) + etanercept: 25 mg SC, 2 veces por semana por 24 semanas en día distinto a interferon.</p>	<p>29U/L) en mujeres y 10-45U/L en varones.</p> <p>HCV RNA estuvo ausente en el 63% de los pacientes (grupo tratamiento) vs 32% en el (placebo) P=0.04</p> <p>68% de los pacientes en el grupo tratamiento, normalizó ALT P=0.18 y 53% en grupo tratamiento vs placebo a las 48 semanas P:0.18</p> <p>2 pacientes en el grupo tratamiento tuvo reactivación viral las 72 semanas (24 semanas más tarde a la suspensión del tratamiento)</p> <p>20 pacientes (12 tratamiento y 8 placebo) que completaron 48 semanas de tratamiento repitieron biopsia hepática.</p> <p>No hubo diferencia significativa en estadio de fibrosis.</p>	<p>cardiovasculares, cutáneos, gastrointestinal, comparado con placebo P<0.05</p> <p>Limitaciones: bajo número de pacientes, corto tiempo de seguimiento falta de potencial para discriminar disminución de fibrosis</p> <p>Jadad: 4</p>

8. Características de los estudios excluidos

Estudio	Razón para la exclusión
Aeberli-2002	Estudio de efectividad de IFX y Etanercept
Agarwal-2005	Estudio de valoración de criterios de utilización de IFX.
Allanore-2004	Evaluación de inducción de autoanticuerpos en pacientes con AR tratados con IFX.
Allanore-2006	Estudio que evalúa el comportamiento del perfil lipídico en pacientes tratados con IFX en pacientes con AR refractaria
Astiz-1995	Monofosforil lípido A y tolerancia a endotoxina.
Baghai-2001	Estudio tipo case-report
Bartolucci-2002	Eficacia de IFX en vasculitis
Bathon-2006	Estudio de eficacia y seguridad de Etanercept en pacientes ancianos y jóvenes con AR.
Bianchi-2006	Estudio de efectividad y seguridad en psoriasis y artritis psoriática de larga data.
Brandt-2002	Estudio de efectividad de IFX en espondilitis
Brandt-2003	Estudio de efectividad de etanercept en espondilitis.
Branger-2002	Efectividad de inhibidor de protein kinasa en endotoxemia
Braun-1995	Estudio de hemofiltración en ILK y TNf-alfa en shock séptico.
Breedveld-2006	Estudio de efectividad multicéntrico en la combinación de Adalimumab + MTX vs MTX (PREMIER).
Briegel-2001	Estudio de inmunomodulación en shock séptico.
Brocq-2002	Estudio de efectividad de cambio de IFx a etanercept
Browder-1990	Estudio sobre beneficio de función macrofágica en pacientes de trauma.
Cairns-2002	Reporte sobre efectividad y seguridad de anti-tnf en Irlanda
Calandra-1990	Estudio básico en shock séptico
Cannon-2004	Estudio de seguridad (EA) de DMARDs como monoterapia o en terapia combinada
Carmona-2005	Estudio sobre impacto de recomendaciones sobre manejo de TBC latente en pacientes recibiendo tratamiento con Anti-TNF.
Chan-2002	Case report sobre fascitis necrotizante en un paciente con IFX
Covelli-2005	Valoración de suspensión de IFX en artritis psoriásica
De Rycke-2003	Estudio sobre generación de anticuerpos en pacientes con AR tras recibir IFX
Dekkers-1999	Estudio sobre efecto de inhibidor de metaloproteinasas en factor de necrosis tumoral.
Den Broeder-2006	Estudio de eficacia y seguridad de Anakinra
Derhaschnig-2003	Estudio relacionado a coagulación.
Dhaygude-2004	Estudio sobre efecto de ciclfosfamida
Dong-2005	Estudio en chino
Drynda-2002	Estudio sobre inmunomodulación en pacientes en tratamiento con Etanercept.
Durez-2005	Estudio de eficacia de incremento de dosis de IFX en AR que no responden a 3mg/Kg.
Elghannam-2000	Estudio de marcadores genéticos
Emery-2006	Estudio fase II de eficacia y seguridad de RTX en AR
Feletar-2004	Estudio observacional de IFx en psoriasis
Feltelius-2005	Estudio de seguimiento post-marketing de Etanercept en Suecia.
Fiocco-2005	Estudio de eficacia de etanercept en Artritis Reumatoide y Psoriásica refractaria.
Fleischmann -2003	Estudio de seguridad de Anakinra
Fleischmann R-2006	Evaluación de seguridad a largo plazo de Etanercept en pacientes ancianos con enfermedad reumática
Fleischmann-2003	Estudio de seguridad y eficacia de etanercept en paciente ancianos con AR.
Fleischmann-2006	Evaluación de seguridad a largo plazo de Etanercept en pacientes con enfermedad reumática
Flendrie-2005	Valoración de leflunomide previo en efectividad de IFX en AR
Friedrich-2002	Estudio en relación a inmunoglobulinas para inmunoprofilaxis en cirugía cardíaca.
Fu-1996	Estudio referido a lipoproteinas en endotoxemia
Furst-2003	Estudio de efectividad de Adalimumab en AR.
Genovese MC-2004	Efectividad de combinación de etanercept + Anakinra en AR.
Genovese-2005	Estudio de efectividad de Abatacept en AR.
Goekoop-Ruiter-2005	Estudio de eficacia clínica y radiológica de 4 tratamientos en AR de reciente comienzo.
Gogos-2004	Estudios sobre tratamiento antibióticos en sepsis a gram negativos.
Gomez-Reino-2003	Estudio de incidencia de TBC en pacientes con AR que están tratados con IFX y Etanercept
Gordon-1996	Estudio en relación a lípidos y endotoxemia.
Gordon-2006	Estudio de efectividad de etanercept en psoriasis

Estudio	Razón para la exclusión
Gossec-2006	Estudio de efectividad de IFx en Espondilitis
Gottenberg-2005	Tolerancia de RTX en pacientes con enfermedad autoinmune.
Gottlieb-2003	Efectividad de IFX en Psoriasis
Gottlieb-2004	Efectividad de IFX en Psoriasis
Gottlieb-2006	Efectividad de Efeluzimab en psoriasis
Graninger-2003	Estudio en relación a enapril y moléculas de adhesión.
Grobmyer-2000	Estudio sobre inhibidor de proteasa y neutrófilos en sepsis.
Grunenfelder-2000	Estudio sobre moléculas de adhesión y citokinas posterior a cirugía cardiovascular.
Gurmin-2002	Efectividad de Inmunoglobulinas en psoriasis
Hamilton-2001	Editorial
Harrison-2005	Estudio que evalúa la influencia de la edad en el tratamiento de los pacientes ancianos con AR
Hartmann-2005	Estudio que evalúa comportamiento de neutrófilos con anti-TNF.
Hemmer-1997	Pentoxifilina en malaria falciparum.
Hetland-2005	Registro de efectos adversos de Anti-TNF
Houdijk-1999	Estudio relacionado a alimentación enteral en pacientes con trauma.
Hughes-2004	Análisis de factores clínicos y genéticos que contribuyen a infecciones en pacientes con AR de reciente comienzo.
Iversen PO-2005	Estudio en leucemia mieloide
Jacobsohn-2003	Estudio hematológico
Jess-2000	Estudio referido a trauma laparoscópico
Johnson-1998	Tests subcutáneos en Infección por HIV
Kaiser-2001	Estudio de patogénesis en influenza aguda.
Kalb-2005	Efectividad de IFX en psoriasis
Katsarolis-2005	Estudio tipo case-report sobre artritis séptica en pacientes en tratamiento con IFX.
Keat-2005	Guías de prescripción de Anti-Tnf en EA
Klareskog-2004	Estudios de efectividad de combinación de etanercept y MTX
Kling-2004	Estudio sobre sepsis como posible efecto adverso en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF.
Knop-2005	Estudio en proceso de injerto vs receptor
Kotter-2005	Estudio vinculado a trasplante autólogo de cels madre
Krell-2006	Estudio de Anti-tnf en 3 pacientes con psoriasis
Kremer --2003	Estudio observacional en terapia combinada
Kroesen-2003	Estudio de incidencia de infecciones en pacientes con AR en tratamiento con Anti-TNF
Krogh-Madsen-2004	Estudio relacionado a efecto de endotoxina en citokinas circulantes
Krueger-2006	Estudio abierto de etanercept en psoriasis
Kuznetsov-2002	Estudio de efectividad de leukinferon en pacintes con sepsis y falla multiorganica
LaRosa-2006	Estudio de factores predictores de sepsis
Ledingham-2005	Actualización delas guías Británicas de prescripción de Anti-TNF.
Lee SJ-2004	Estudio en injerto contra huesped
Lieberman-Maran-2006	Estudio sobre broquiectasias en AR
Listing-2005	Estudio de valoración de incidencia de infección seria o no seria en pacientes con AR en tto con Anti-TNF.
Liu-2000	Estudio en chino
Lortholary-2005	Estudio relacionado a criptococois asociado a SIDA
Luchi-2000	Estudio de tratamiento antibiótico en urosepsis
Maciejewski-2002	Estudio piloto de efectividad de Etanercept en mielodisplasia
Madhusudan-2004	Estudio de etanercept en cancer metastásico.
Maini RN-2004	Estudio de eficacia y seguridad de IFx combinada con MTX en AR.
Maini-1999	Estudio fase III IFX vvs placebo en pacientes con AR recibiendo MTX.
Mann-2004	Estudio de tratamiento anticitokina en pacientes en fallo cardíaco.
Mease-2004	Vacuna neumocócica en artritis psoriática
Meduri-2005	Estudio de mecanismos de regulación en sepsis.
Menez-2005	Estudio en uveitis no infecciosa
Miserocchi E-2002	Estudio en uveitis no infecciosa
Moreland -2002	Estudio sobre inmunidad en pacientes tratados con Etanercept.
Moreland LW-2006	Estudio que evalúa seguridad y eficacia de Etanercept en pacientes con AR refractarios a DMARDs

Estudio	Razón para la exclusión
Moreland-2002	Estudio que evalúa función inmune con etanercept
Morgera-2004	Estudio sobre terapia de reemplazo renal
Murata-2006	Estudio que valora la contribución de MTX a complicaciones post-operatoria en pacientes con AR.
Naveau-2004	Estudio de infliximab en hepatitis alcohólica
Nikas SN-2005	Efectividad de IFx en espondilitis
Nikas-2006	Estudio de efectividad y seguridad del cambio de IFX a Adaimumab.
Nordstrom-2006	Estudio que valora efectividad de IFX en AR
O'Dell-2006	Estudio de eficacia y seguridad de etanercept en combinación con hidroxicloroquina y oro en AR.
Ohno S-2004	estudio de efectividad de IFX en Behcet
Pajkrt D-1996	Estudio de efectos anti-inflamatorio de HDL durante endotoxemia.
Pajkrt-1997	Estudio referido a IL en endotoxemia
Papini-1997	TNF -alfa en quemados.
Papp-2005	Estudio de etanercept en psoriasis.
Peng-2005	Estudio relacionado a pacientes quemados con sepsis.
Perdriger-2006	Estudio de seguridad en la combinación de IFX + Leflunomide o Azatioprina en AR
Phillips-2002	Estudio retrospectivo sobre seguridad de pacientes tratados con etanercept.
Reich-2005	Estudio de IFx en psoriasis
Reichenberg-2001	Estudio sobre disturbios emocionales y cognitivos en relación a citokinas.
Reichert-2002	Editorial
Rocha Malheiros-2003	Estudio de colonoscopia en bacteriemia.
Ronco-2002	Estudio piloto en shock séptico.
Rutgeerts-2005	IFX en colitis ulcerosa
Sander-1997	Estudio en relación a hemofiltración, IL-6 y anti-TNF.
Sands-2004	Estudio de fistulas rectovaginales con IFX
Sands-2006	Estudio de tratamiento de IFX en enfermedad de Crohn.
Schmidt-2004	Estudio en enfermedad de Wegener
Schwarz-2002	Estudio relacionado a respuesta inmune secundario a hierbas medicinales.
Sellam-2005	Estudio de IFx en espondiloartropatías
Sfikakis-2001	Estudio piloto sobre efectividad de IFX en panueitis secundaria a enfermedad de Behcet.
Shatin-2006	Estudio de patrones y predictores de test de tuberculina en pacientes con AR recibiendo IFX.
Sidiropoulos -2006	Estudio referente a efectividad, seguridad y efectos en CD25 de la ciclosporina en AR activa
Simbirtsev-2001	interleukina I en el tratamiento de absceso pulmonar.
Slotman-1995	Estudio de efectos de interleukinas en sepsis
Soop-2004	Estudio de relación entre nicotinamida y respuesta inflamatoria
Spapen-1998	Influencia de L-cisteina en shock séptico.
StClair-2004	Estudio de eficacia de terapia combinada vs MTX en monoterapia en AR de reciente comienzo.
Stone-2005	Estudio de efectividad en enfermedad de Wegener
Tolksdorf-2001	Estudio en relación a respuesta inmune en transfusión autóloga durante cirugía.
Torre-Cisneros-2005	Reporte de evolución de serología viral + en pacientes con AR previo a inicio de IFx y su evolución posterior a la infusión del agente biológico.
Travis-2001	Estudio de efectividad de anti-TNF en Behcet intestinal
Van de Putte-2004	Estudio de eficacia y seguridad de Adalimumab como monodosis en AR
Van Der Heijde -2006	Comparación de Etanercept y MTX , solos y en combinación en el tratamiento de AR-a 2 años.
Van Der Heijde--2005	Efectividad de IFX en pacientes con espondilitis
van der Heijde-2006	Estudio de eficacia de Adalimumab en espodilitis anquilosante
Van der Heijde-2006	Resultados del estudio TEMPO
van der Poll-1996	Estudio sobre epinefrina y TNF en endotoxemia
Van Eijk Y-2006	Estudio de seguridad y satisfacción en la administración de IFX.
Verbon-2001	Estudio en relación a inhibidores de síntomas relacionados con endotoxinas.
Vincent-2000	Estudio fase II en tratamiento de sepsis.
Voulgari-2005	Estudio observacional de eficacia de IFX en AR
Wallis-2004	Enfermedades granulomatosas y Anti-TNF
Wang-2005	Estudio en Síndrome de Wegener

Estudio	Razón para la exclusión
Waterston-2005	Estudio de autovacunas en cancer metastásico
Wechsler B-2004	IFX en uveitis por Behcet
Weinblatt -1999	Estudio de efectividad de Etanercept en pacientes con AR recibiendo MtX.
Wendling-2005	Criterios de discontinuación de tratamiento con IFX en AR
Westhovens R-2006	Estudio que valora riesgo de infección severa en pacientes con AR después de 22 semanas de tratamiento con IFX y perfil de seguridad en combinación a 1 año.
Westhovens-2006	Valoración de efectividad, seguridad y farmacocinética de IFX Subcutánea (nueva formulación) en pacientes con AR
Wiland-2002	Estudio en polaco
Wortel-1992	Efectividad de anticuerpo anti-endotoxina en sepsis a gram negativo.
Xie-1999	Estudio en chino
Yim-2004	Estudio tipo case-repo
Zaenker-2004	Eficacia de anti-TNF en glomerulonefritis.
Zeni-1996	Efecto de pentoxifilina en citokinas durante shock séptico.
Zhou-2004	Evaluación de interacción entre Digoxina y Etanercept (Croos-over)
Zimmer-2006	Estudio que describe distress respiratorio agudo como complicación del tratamiento anti-tnf

9. Comparaciones y datos

Medida	Estudios	Pacientes	Tamaño del efecto
01 Diferencias en respuesta a infección			
01 Duración en días de estadía en UCI	1	165	-2.60 [-2.87, -2.33]*
02 Duración en días de soporte ventilatorio mecánico	1	117	-3.20 [-3.62, -2.78]*
03 Pacientes con criterios de distress respiratorio agudo	1	32	-8.20 [-10.63, -5.77]*
04 Mortalidad (toda causa) a 28 días	3	1229	0.92 [0.72, 1.16] [†]
05 Respuesta bioquímica y virológica	2	88	4.09 [1.67, 10.01] [†]
06 Desarrollo de al menos 1 fallo orgánico: (Nº de pacientes) a 28 días	1	281	0.62 [0.38, 1.00] [†]
07 Nº de pacientes que resolvieron shock	1	206	1.51 [0.81, 2.83] [†]
02 Seguridad			
01 Nº de eventos adversos	8	1588	0.96 [0.64, 1.45] [†]

* WMD (random), 95% CI

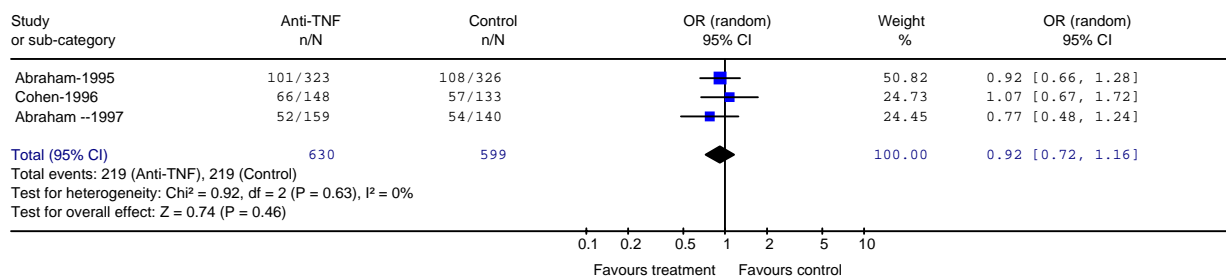
[†] OR (random), 95% CI

10. Figuras

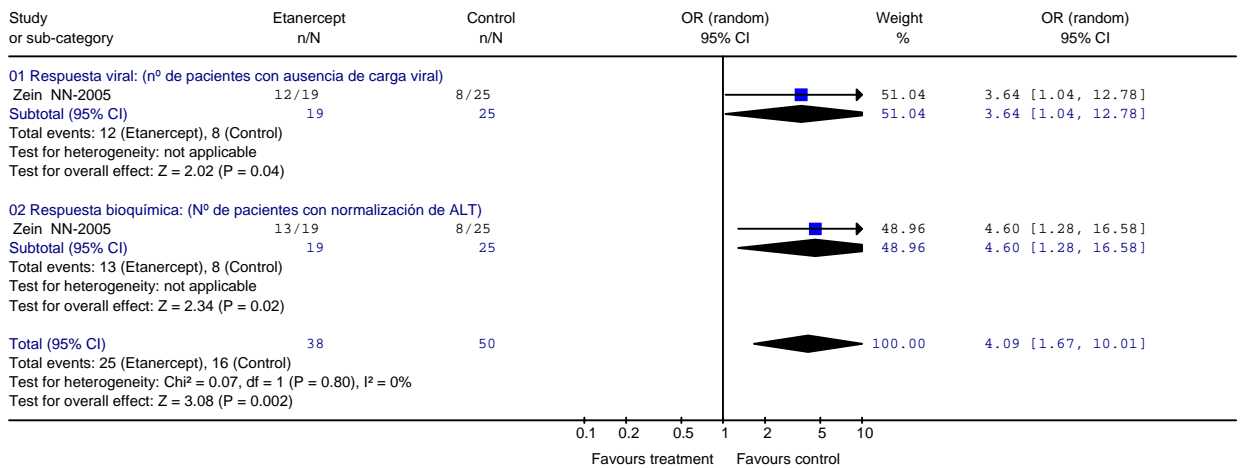
Review: (GUIPCAR) EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL USO DE ANTAGONISTAS DEL TNF TRAS UNA INFECCIÓN GRAVE

Comparison: 01 Diferencias en respuesta a infección

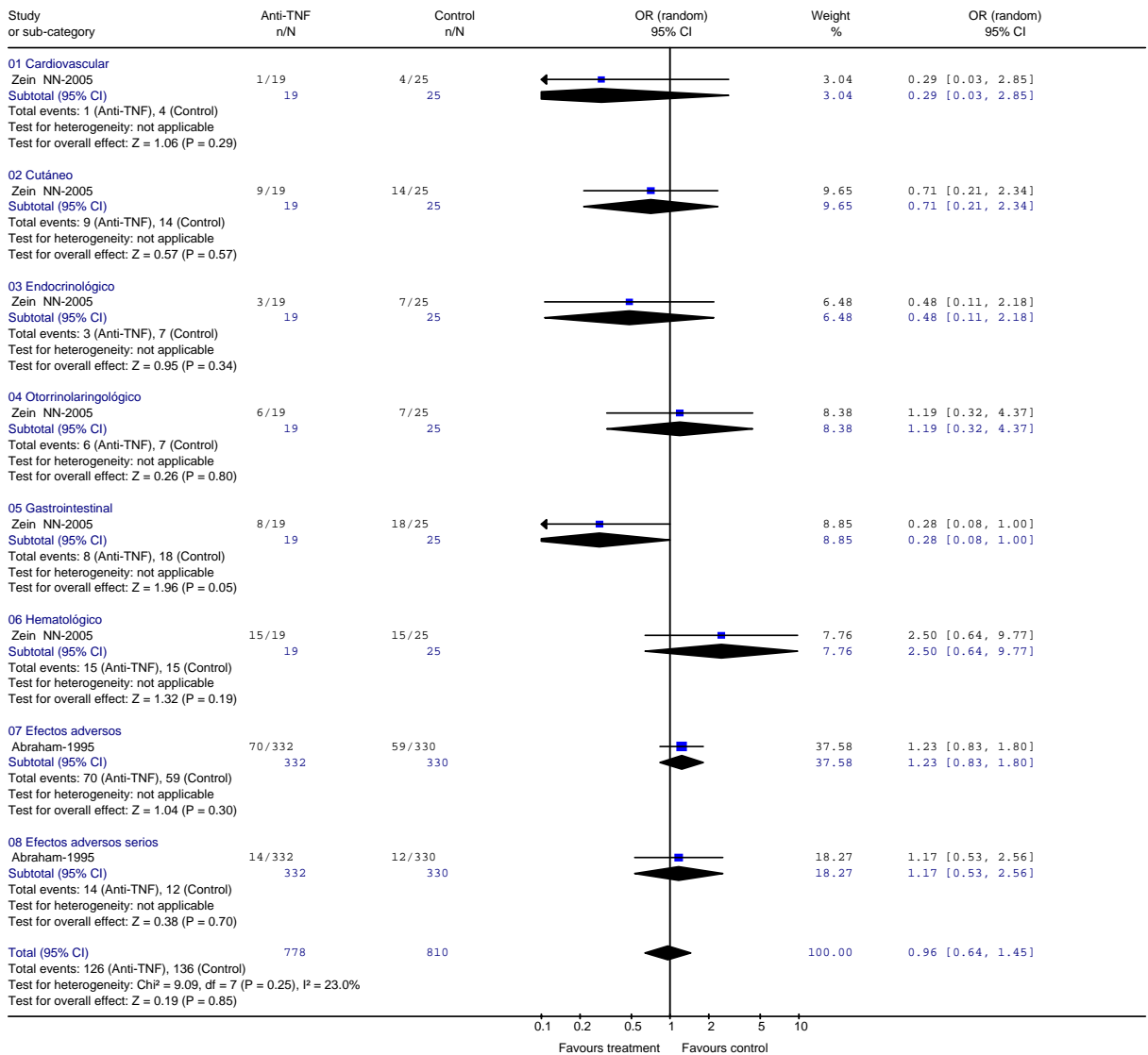
Outcome: 04 Mortalidad (toda causa) a 28 días



Review: (GUIPCAR) EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL USO DE ANTAGONISTAS DEL TNF TRAS UNA INFECCIÓN GRAVE
 Comparison: 01 Diferencias en respuesta a infección
 Outcome: 05 Respuesta bioquímica y virológica



Review: (GUIPCAR) EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL USO DE ANTAGONISTAS DEL TNF TRAS UNA INFECCIÓN GRAVE
 Comparison: 02 Seguridad
 Outcome: 01 Nº de eventos adversos



11. Discusión

Esta revisión no permitió responder a la pregunta inicial sobre seguridad del uso de agentes Anti-TNF posterior a una infección severa y/o prótesis infectada, por no hallarse estudios clínicos randomizados. Sin embargo, una búsqueda bibliográfica extensa y sensible, permitió detectar diferentes estudios en donde diversos agentes anti-TNF, se están empleando como coadyuvantes al tratamiento de diferentes infecciones severas. La calidad moderada o pobre de los estudios, sumada a un número reducido de población no permite extraer conclusiones.

Sin embargo, es notorio, el hecho que ningún estudio evidencia empeoramiento o deterioro de los pacientes con infección grave cuando los agentes Anti-TNF, se emplean como tratamiento adyuvante.

12. Conclusiones

No existe evidencia a favor o en contra de la seguridad del uso de anti-TNF en pacientes que hayan sufrido una infección severa y/o prótesis infectada.

13. Agradecimientos

Mi agradecimiento a la Srta. Ángeles Mora por su ayuda en la obtención de los artículos para la presente revisión.

14. Referencias

Estudios incluidos

Abraham E, Glauser MP, Butler T et al. p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. Ro 45-2081 Study Group. JAMA 1997;277(19):1531-8.

Abraham E, Wunderink R, Silverman H et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. JAMA 1995;273(12):934-41.

Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. Lancet 1998;351(9107):929-33.

Clark MA, Plank LD, Connolly AB et al. Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor-alpha on cytokine and physiologic responses in patients with severe sepsis--a randomized, clinical trial. Crit Care Med 1998;26(10):1650-9.

Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. Crit Care Med 1996;24(9):1431-40.

Coxon RE, Fekade D, Knox K et al. The effect of antibody against TNF alpha on cytokine response in Jarisch-Herxheimer reactions of louse-borne relapsing fever. QJM 1997;90(3):213-21.

Gallagher J, Fisher C, Sherman B et al. A multicenter, open-label, prospective, randomized, dose-ranging pharmacokinetic study of the anti-TNF-alpha antibody afelimomab in patients with sepsis syndrome. Intensive Care Med 2001;27(7):1169-78.

Pittet D, Harbarth S, Suter PM et al. Impact of immunomodulating therapy on morbidity in patients with severe sepsis. Am J Respir Crit Care Med 1999;160(3):852-7.

Estudios excluidos

Aeberli D, Oertle S, Mauron H, Reichenbach S, Jordi B and Villinger P M. Swiss Medical Weekly 132 (29-30) 414-422 2002.

Agarwal SK, Maier AL, Chibnik LB et al. Pattern of infliximab utilization in rheumatoid arthritis patients at an Academic Medical Center. Arthritis Rheum 2005;53(6):872-8.

Allanore Y, Sellam J, Batteux F, Job Deslandre C, Weill B, Kahan A. Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab. Clin Exp Rheumatol, 2004;22(6):756-8.

Allanore Y, Kahan A, Sellam J, Ekindjian OG, Borderie D. Effects of repeated infliximab therapy on serum lipid profile in patients with refractory rheumatoid arthritis. Clinica Chimica Acta 2006;365(1-2):143-8.

Astiz ME, Rackow EC, Still JG et al. Pretreatment of normal humans with monophosphoryl lipid A induces tolerance to endotoxin: a prospective, double-blind, randomized, controlled trial. Crit Care Med 1995;23(1):9-17.

Baghai M, Osmon DR, Wolk DM, Wold LE, Haidukewych GJ, Matteson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. Mayo Clinic Proc 2001;76(6):653-6.

Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P et al. Efficacy of the anti-TNF- α antibody infliximab against refractory systemic vasculitidis: An open pilot study on 10 patients. Rheumatol, 2002;41(10):1126-32.

Bathon JM, Fleischmann RM, Van Der Heijde DM et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 2006;33(2):234-43).

Bianchi I, Giunta A, Papoutsaki M, Constanzo A and Chimenti S. Efficacy and safety of long-term IFX therapy in moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis. G Ital Dermatol Venerol, 2006;141 (1): 73-78.

Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J and Braun J. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor- α -monoclonal antibody infliximab. J Rheumatol, 2002; (29) 118-122.

Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H et al. Six-month results of a double-blind, placebo controlled trial of etanercept treatment in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 48 1667-1675 2003.

Branger J, van den Blink B, Weijer S, Madwed J, Bos CL, Gupta A et al. Anti-inflammatory effects of a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor during human endotoxemia. J immunol 168 (8): 4070-4077 2002.

Braun N, Rosenfeld S, Giolai M et al. Effect of continuous hemodiafiltration on IL-6, TNF- α , C3a, and TCC in patients with SIRS/septic shock using two different membranes. Contrib Nephrol 1995;116:89-98.

Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum, 2006;54(1):26-37.

Briegel J, Jochum M, Gippner-Steppert C, Thiel M. Immunomodulation in septic shock: hydrocortisone differentially regulates cytokine responses. J Am Soc Nephrol 2001;12 Suppl 17:S70-4.

Brocq O, Plubel Y, Breuil V et al. Etanercept - Infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti TNF α . Presse Medicale 2002;31(39 I):1836-9.

Browder W, Williams D, Pretus H et al. Beneficial effect of enhanced macrophage function in the trauma patient. Ann Surg 1990;211(5):605-12.

Cairns AP, Taggart AJ. Anti-tumour necrosis factors therapy for severe inflammatory arthritis: Two years of experience in Northern Ireland. *Ulster Med J*, 2002;71(2):101-5.

Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *J Infect Dis* 1990;161(5):982-7.

Cannon GW, Holden WL, Juhaeri J, Dai W, Scarazzini L, Stang P. Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD): A cohort study of leflunomide compared with other DMARD. *J Rheumatol*, 2004;31(10):1906-11.

Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*, 2005;52(6):1766-72.

Chan ATY, Cleeve V, Daymond TJ. Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J*, 2002;78(915):47-8.

Covelli M, Sciscia C, Iannone F and Lapadula G. Repeated infusions of low-dose IFX plus MTX in psoriatic arthritis: Immediate benefits are not maintained after discontinuation of IFX. *Clin Exp Rheumatol*, 2005;23(2):145-151.

De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 2003;48(4):1015-23.

Dekkers PE, Lauw FN, ten Hove T et al. The effect of a metalloproteinase inhibitor (GI5402) on tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and TNF-alpha receptors during human endotoxemia. *Blood* 1999;94(7):2252-8.

Den Broeder AA, De Jong E, Franssen MJAM, Jeurissen MEC, Flendrie M, Van Den Hoogen FHJ. Observational study on efficacy, safety, and drug survival of anakinra in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2006; *Ann Rheum Dis*, 2006;65(6):760-2.

Derhaschnig U, Pachinger C, Schweeger-Exeli I, Marsik C, Jilma B. Blockade of GPIIb/IIIa by eptifibatid and tirofiban does not alter tissue factor induced thrombin generation in human endotoxemia. *Thromb Haemost* 2003;90(6):1054-60.

Dhaygude A, Griffith M, Cairns T, Mc Lean A, Taube D. Prolonged treatment with low-dose intravenous pulse cyclophosphamide may reduce rate of relapse in ANCA-associated vasculitis. *Nephron Clin Pract*, 2004.

Dong JC, Liu YH, Gong ZH et al. [Effects of fuzheng quxie granule on immune cells and cytokines in populations with respiratory viral infection]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2005;25(7):616-9.

Drynda S, Kuhne C, Kekow J. Soluble tumour necrosis factor receptor treatment does not affect raised transforming growth factor beta levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(3):254-6.

Durez P, Van den Bosch F, Corluy L et al. A dose adjustment in patients with rheumatoid arthritis not optimally responding to a standard dose of infliximab of 3 mg/kg every 8 weeks can be effective: A Belgian prospective study. *Rheumatol* 2005;44(4):465-8.

Elghannam H, Tavackoli S, Ferlic L, Gotto AM Jr, Ballantyne CM, Marian AJ. A prospective study of genetic markers of susceptibility to infection and inflammation, and the severity, progression, and regression of coronary atherosclerosis and its response to therapy. *J Mol Med* 2000;78(10):562-8.

Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*, 2006; 54(5):1390-400.

Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT, Lapp V and Gladman DD. Treatment of refractory psoriatic arthritis with Infliximab: A 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis*, 2004; 63:156-161.

Feltelius N, Fored CM, Blomqvist P et al. Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. *Ann Rheum Dis*, 2005;64(2):246-52).

Fiocco U, Ferro F, Vezzu M et al. Rheumatoid and psoriatic knee synovitis: Clinical, grey scale, and power Doppler ultrasound assessment of the response to etanercept. *Ann Rheum Dis*, 2005;64(6):899-905.

Fleischmann RM. Addressing the safety of anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2003;42(SUPPL. 2):(pp ii29-ii35).

Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, Liu T, White B, Peloso P. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2006;65(3):379-84.

Fleischmann RM, Baumgartner SW, Tindall EA et al. Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol*, 2003;30(4):691-6.

Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, Liu T, White B, Peloso P. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2006; *Ann Rheum Dis* 2006;65(3):379-84).

Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, van Riel PLCM. The influence of previous and concomitant leflunomide on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis; a longitudinal observational study. *Rheumatol*, 2005;44(4):472-8.

Friedrich I, Silber RE, Baumann B, Fischer C, Holzheimer RG. IgM-enriched immunoglobulin preparation for immunoprophylaxis in cardiac surgery. *Eur J Med Res* 2002;7(12):544-9.

Fu W, Xiao G, Yu P. [Changes of circulating Lps and cytokines in burned patients after anti-endotoxin therapy]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1996;76(5):355-8.

Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM et al. Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor- α Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*, 2003;30(12):2563-71.

Genovese MC, Cohen S, Moreland L et al. Combination Therapy with Etanercept and Anakinra in the Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis Who Have Been Treated Unsuccessfully with Methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2004;50(5):1412-9.

Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *N Eng J Med*, 2005;353(11):1114-23.

Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the best study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2005;52(11):3381-90.

Gogos CA, Skoutelis A, Lekkou A et al. Comparative effects of ciprofloxacin and ceftazidime on cytokine production in patients with severe sepsis caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(8):2793-8.

Gomez-Reino JJ, Carmona L, Rodriguez Valverde V, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*, 2003;48(8):2122-7.

Gordon BR, Parker TS, Levine DM et al. Low lipid concentrations in critical illness: implications for preventing and treating endotoxemia. *Crit Care Med* 1996;24(4):584-9.

Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jahreis A et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatol Tr*, 2006.

Gossec L, Le Hananff A, Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V. Continuation of treatment with infliximab in ankylosing spondylitis-2yr open follow up. *Rheumatol*, 2006; 45:859-862.

Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*, 2005;64(6):913-20.

Graninger M, Marsik C, Dukic T, Wagner OF, Blann AD, Jilma B. Enalapril does not alter adhesion molecule levels in human endotoxemia. *SOC*, 2003;19(5):448-51.

Grobmyer SR, Barie PS, Nathan CF et al. Secretory leukocyte protease inhibitor, an inhibitor of neutrophil activation, is elevated in serum in human sepsis and experimental endotoxemia. *Crit Care Med*, 2000;28(5):1276-82.

Grunenfelder J, Zund G, Schoeberlein A et al. Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000;17(1):77-83.

Gurmin V, Mediwake R, Fernando M, Whittaker S, Rustin MHA, Beynon HLC. Psoriasis: Response to high-dose intravenous immunoglobulin in three patients. *Br J Dermatol* 2002.

Hamilton JD, Wilson HE, Madhok R, McInnes IB, Capell HA. TNFa blockade in rheumatoid arthritis - Time for caution or enthusiasm? *Scot Med J*, 2001;46(3):67-70.

Harrison MJ, Kim CA, Silverberg M, Paget SA. Does age bias the aggressive treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*, 2005;32(7):1243-8.

Hartmann P, Franzen C, Rubbert A, Rogowski J, Kailus M, Salzberger B. Blockade of TNF does not alter oxygen burst and phagocytosis of human neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. *Immunobiol*, 2005;209(9):669-79.

Hemmer CJ, Hort G, Chiwakata CB et al. Supportive pentoxifylline in falciparum malaria: no effect on tumor necrosis factor alpha levels or clinical outcome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56(4):397-403.

Hetland ML, Unkerskov J, Ravn T et al. Routine database registration of biological therapy increases the reporting of adverse events twentyfold in clinical practice. First results from the Danish Database (DANBIO). *Scand J Rheumatol*, 2005;34(1):40-4.

Houdijk AP, Nijveldt RJ, van Leeuwen PA. Glutamine-enriched enteral feeding in trauma patients: reduced infectious morbidity is not related to changes in endocrine and metabolic responses. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23(5 Suppl):S52-8.

Hughes LB, Criswell LA, Beasley TM et al. Genetic risk factors for infection in patients with early rheumatoid arthritis. *Genes Immunity*. 2004;5(8):641-7.

Iversen PO, Wiig H. Tumor necrosis factor α and adiponectin in bone marrow interstitial fluid from patients with acute myeloid leukemia inhibit normal hematopoiesis. *Clin Can Res*, 2005; 11:6793-9.

Jacobsohn DA, Hallick J, Anders V, Mc Millan S, Morris L, Vogelsang GB. Infliximab for steroid-refractory acute GVHD: A case series. *Am J Hematol*, 2003.

Jess P, Schultz K, Bendtzen K, Nielsen OH. Systemic inflammatory responses during laparoscopic and open inguinal hernia repair: a randomised prospective study. *Eur J Surg* 2000;166(7):540-4.

Johnson JL, Nyole S, Okwera A et al. Instability of tuberculin and Candida skin test reactivity in HIV-infected Ugandans. The Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(6):1790-6.

Kaiser L, Fritz RS, Straus SE, Gubareva L, Hayden FG. Symptom pathogenesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. *J Med Virol* 2001;64(3):262-8.

Kalb RE, Gurske J. Infliximab for the treatment of Psoriasis: Clinical experience at the State University of New York at Buffalo. *J Am Acad Dermatol*, 2005.

Katsarolis I, Tsiodras S, Panagopoulos P et al. Septic arthritis due to Salmonella enteritidis associated with infliximab use. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(4):304-5.

Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega, H, Paul S et al. BSR guidelines for prescribing TNF- α blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society of Rheumatol, *Rheumatol* 44: 939-947 2005.

Klareskog L, Van Der Heijde D, De Jager JP et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: Double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9410):675-81.

Kling A, Mjorndal T, Rantapaa-Dahlqvist S. Sepsis as a possible adverse drug reaction in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF α antagonists. *JCR: J Clin Rheumatol* 2004;10(3):119-22.

Knop S, Hebart H, Gscheidle H, Holler E, Kolb H, Niederwieser D et al. OKT3 muromonab as second-line and subsequent treatment in recipients of stem-cell allografts with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*, 2005.

Kotter I, Daikeler T, Amberger C, Tyndall A, Kanz L. Autologous stem cell transplantation of treatment-resistant systemic vasculitis- a single center experience and review of the literature. *Clin Nephrol* 64: 485-489 2005.

Krell JM,. Use of alefacet and etanercept in 3 patients whose psoriasis failed to respond to etanercept. *J Am Acad Dermatol*, 2006.

Kremer JM, Weinblatt ME, Bankhurst AD et al. Etanercept added to background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: Continued observations. *Arthritis Rheum*, 2003;48(6):1493-9.

Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatol*, 2003;42(5):617-21.

Krogh-Madsen R, Moller K, Dela F, Kronborg G, Jauffred S, Pedersen BK. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the response of IL-6, TNF- α , and FFAs to low-dose endotoxemia in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286(5):E766-72.

Kuznetsov VP, Markelova EV, Smirnov GA, Lazanovich VA, Beliaev DL. [Leukinferon in the treatment of patients with sepsis and multiple organ dysfunction syndrome]. *Antibiot Khimioter* 2002;47(5):3-7.

LaRosa SP, Opal SM, Utterback B et al. Decreased protein C, protein S, and antithrombin levels are predictive of poor outcome in Gram-negative sepsis caused by *Burkholderia pseudomallei*. *Int J Infect Dis* 2006;10(1):25-31.

Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatol guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatol* 2005;44(2):157-63.

Lee SJ, Zahrieh D, Agura E, Mac Millan ML, Maziarz RT, McCarthy Jr P. Effect of up-front daclizumab when combined with steroids for the treatment of acute graft-versus-host disease: Results of a randomized trial. *Blood* 104: 1559-1564 2004.

lieberman-maran L, Orzano I M, Passero MA, Lally EV. Bronchiectasis in Rheumatoid Arthritis: Report of four cases and review of the literature-Implications for management with biologic response modifiers. *Sem Arthritis Rheum*, 2006.

Listing J, Strangfeld A, Kary S et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*, 2005;52(11):3403-12.

Liu LM, Hu JG, Xu M. [Effects of aprotinin on TNF- α levels after cardiopulmonary bypass]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2000;25(2):166-8.

Lortholary O, Sitbon K, Dromer F. Evidence for human immunodeficiency virus and *Cryptococcus neoformans* interactions in the pro-inflammatory and anti-inflammatory

responses in blood during AIDS-associated cryptococcosis. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(4):296-300.

Luchi M, Morrison DC, Opal S et al. A comparative trial of imipenem versus ceftazidime in the release of endotoxin and cytokine generation in patients with gram-negative urosepsis. Urosepsis Study Group. *J Endotoxin Res* 2000;6(1):25-31.

Maciejewski JP, Ristiano AM, Sloand EM et al. A pilot study of the recombinant soluble human tumour necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein in patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*, 2002;117(1):119-26.

Madhusudan S, Foster M, Mathuramalingam SR, Braybrooke JP, Wilner S, Kaur K et al. A phase II study of etanercept (embrel), a tumor necrosis factor a inhibitor in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 10: 6528-6534 2004.

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. Sustained Improvement Over Two Years in Physical Function, Structural Damage, and Signs and Symptoms Among Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With and Methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2004;50(4):1051-65.

Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354(9194):1932-9.

Mann DL, McMurray JJ, Packer M et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109(13):1594-602.

Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge D et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol*, 31:1356-1361 2004.

Meduri GU, Muthiah MP, Carratu P, Eltorky M, Chrousos GP. Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha- mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome. Evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2005;12(6):321-38.

Menezo V, Iau C, Comer M, Lightman S. Clinical outcome of chronic immunosuppression in patients with non-infectious uveitis. *Clin Exp Ophthalmol* 33:16-21 2005.

Moreland LW, Bucy RP, Weinblatt ME, Mohler KM, Spencer-Green GT, Chatham WW. Immune function in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clin Immunol* 2002;103(1):13-21.

Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 Years of clinical experience. *J Rheumatol*, 2006; *J Rheumatol*, 2006;33(5):854-61.

Moreland LW, Bucy RP, Weinblatt ME, Mohler KM, Spencer-Green GT, Chatham WW. Immune function in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clin Immunol*, 2002;103(1):13-21.

Morgera S, Slowinski T, Melzer C et al. Renal replacement therapy with high-cut-off hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):444-53.

Murata K, Yasuda T, Ito H, Yoshida M, Shimizu M, Nakamura T. Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Modern Rheumatol*, 2006; *Modern Rheumatol* 2006;16(1):14-9.

Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA et al. A double-blind randomized controlled trial of Infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 39(5) 1390-1397 2004.

Nikas SN, Alamanos Y, Voulgari PV, Pliaku XI, Papadopoulos CG, Drossos AA. Infliximab treatment in ankylosing spondylitis: An observational study. *Ann Rheum Dis*, 2005.

Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: A comparative controlled study. *Ann Rheum Dis*. *Ann Rheum Dis* 2006;65(2):257-60.

Nordstrom DC, Konttinen L, Korpela M et al. Classic disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in combination with infliximab. The Finnish experience. *Rheumatol Intern*, 2006;26(8):741-8.

O'Dell JR, Petersen K, Leff R et al. Etanercept in combination with sulfasalazine, hydroxychloroquine, or gold in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2006;33(2):213-8.

Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M. Efficacy safety and pharmacokinetics of multiple administration of IFX in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol*, 31(7) 1362-1368 2004.

Pajkrt D, Doran JE, Koster F et al. Antiinflammatory effects of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxemia. *J Exp Med* 1996;184(5):1601-8.

Pajkrt D, Camoglio L, Tiel-van Buul MC et al. Attenuation of proinflammatory response by recombinant human IL-10 in human endotoxemia: effect of timing of recombinant human IL-10 administration. *J Immunol* 1997;158(8):3971-7.

Papini RP, Wilson AP, Steer JA, Hill G, McGrouther DA, Parkhouse N. Plasma concentrations of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 during burn wound surgery or dressing. *Br J Plast Surg* 1997;50(5):354-61.

Papp, KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy and effect of dose reduction. *Br J Rheumatol*, 2005.

Peng Y, Yuan Z, Li H. Removal of inflammatory cytokines and endotoxin by veno-venous continuous renal replacement therapy for burned patients with sepsis. *Burns*, 2005;31(5):623-8.

Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL et al. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol*, 2006;33(5):865-9.

Phillips K, Husni ME, Karlson EW, Coblyn JS. Experience with etanercept in an academic medical center: Are infection rates increased? *Arthritis Rheum*, 2002;47(1):17-21.

Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C. IFX induction in maintenance therapy for moderate to-severe psoriasis. a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*, 2005; 366(9494):1367-74.

Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(5):445-52.

Reichert JM. Therapeutic monoclonal antibodies: Trends in development and approval in the US. *Curr Opin Mol Ther*, 2002; 4(2):110-118.

Rocha Malheiros AP, Gomes de Almeida m, Baraviera AC, Da Silva Gomes CA and Kiss DR. Bacteriemia and colonoscopy. *Gastroenterologia endoscopia digestiva* 2003.

Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30(6):1250-5.

Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005.

Sander A, Armbruster W, Sander B, Daul AE, Lange R, Peters J. Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF alpha plasma concentrations. *Intensive Care Med* 1997;23(8):878-84.

Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Van Deventer. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the Accent II study. *Clin Gastroenterol hepatol* 2(10): 912-920 2004.

Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Van Deventer. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Van Deventer. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results for the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 23 (8) 1127-36 2006. *Aliment Pharmacol Ther* 23 (8) 1127-36 2006. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results for the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 23 (8) 1127-36 2006. 2006.

Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suarez LF, and Van der Woude. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antihymocyte globulin (ATG). An open study in 15 patients. *Kidney Intern*, 2004;65(4):1440-1448.

Schwarz E, Metzler J, Diedrich JP, Freudenstein J, Bode C, Bode JC. Oral administration of freshly expressed juice of Echinacea purpurea herbs fail to stimulate the nonspecific immune response in healthy young men: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Immunother* 2002;25(5):413-20.

Sellam J, Allanore Y, Batteux F, Deslandre CJ, Weill B, Kahan A. Autoantibody induction in patients with refractory spondyloarthritis treated with IFX and methotrexate. *Revue Du Rhumatisme* 2005.

Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001;358(9278):295-6.

Shatin D, Rawson NSB, Curtis JR et al. Documented tuberculin skin testing among infliximab users following a multi-modal risk communication interventions. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. 2006;15(1):11-8.

Sidiropoulos PI, Siakka P, Raptopoulou A et al. An open label, single dose study to evaluate the safety, efficacy, and effects on CD25 expression of ciclosporin in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate and infliximab. *Ann Rheum Dis* 2006; *Ann Rheum Dis* 2006;65(4):538-41.

Simbirtsev A, Variouchina E, Konusova V et al. Local administration of interleukin-1beta for the treatment of lung abscesses induces neutrophil activation and changes in proinflammation cytokine production. *Eur Cytokine Netw* 2001;12(3):420-9.

Slotman GJ, Friedman B, Brathwaite C, Mure AJ, Quinn JV, Shapiro E. Interleukin-1 mediates increased plasma levels of eicosanoids and cytokines in patients with sepsis syndrome. *Shock* 1995;4(5):318-23.

Soop A, Albert J, Weitzberg E, Bengtsson A, Nilsson CG, Sollevi A. Nicotinamide does not influence cytokines or exhaled NO in human experimental endotoxaemia. *Clin Exp Immunol* 2004;135(1):114-8.

Spapen H, Zhang H, Demanet C, Vleminckx W, Vincent JL, Huyghens L. Does N-acetyl-L-cysteine influence cytokine response during early human septic shock? *Chest* 1998;113(6):1616-24.

StClair EW, Van Der Heijde DMFM, Smolen JS et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2004;50(11):3432-43.

Stone JH. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Eng J Med*, 2005.

Tolksdorf B, Frietsch T, Quintel M, Kirschfink M, Becker P, Lorentz A. Humoral immune response to autologous blood transfusion in hip surgery: whole blood versus packed red cells and plasma. *Vox Sang* 2001;81(3):180-6.

Torre-Cisneros J, del Castillo M, Caston JJ, Castro MC, Perez V, Collantes E. Infliximab does not activate replication of lymphotropic herpesviruses in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatol*, 2005;44(9):1132-5.

Travis SPL-2001. Treatment of intestinal Behcet's syndrome with chimeric tumor necrosis factor antibody. *Gut* 49 (5) 725-728 2001.

Van De Putte LBA, Atkins C, Malaise M et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. 2004; *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):508-16.

Van Der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*, 2006; *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(4):1063-74).

Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, De Woody K, Williamson P et al. Efficacy and safety of IFX in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 52 (2) 582-591 2005.

Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J et al. Efficacy and safety of Adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 54 (7) 2136-2146 2006.

van der Poll T, Coyle SM, Barbosa K, Braxton CC, Lowry SF. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest* 1996;97(3):713-9.

Van Eijk Y, Boonen A, Schulpen G, Schrijnemaekers V, Fiolet H, Van Linden SD. Safety and patient satisfaction of infliximab administration in an extramural setting supervised by a Rheumatol specialist nurse. 2006; *Ann Rheum Dis*, 2006;65(2):276.

Verbon A, Dekkers PE, ten Hove T et al. IC14, an anti-CD14 antibody, inhibits endotoxin-mediated symptoms and inflammatory responses in humans. *J Immunol* 2001;166(5):3599-605.

Vincent JL, Spapen H, Bakker J, Webster NR, Curtis L. Phase II multicenter clinical study of the platelet-activating factor receptor antagonist BB-882 in the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 2000;28(3):638-42.

Voulgari PV, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Temekonidis TI, Drosos AA. Infliximab therapy in established rheumatoid arthritis: An observational study. *American J Medicine* 2005;118(5):515-20.

Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME and Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*, 2004;38(9):1261-5.

Wang CR, Chang JM, Shen WL, Lin WJ, Lee JY-Y and Liu MF. An unusual presentation of Wegener's granulomatosis mimicking thymoma. *Ann Rheum Dis*, 2005;64(8):1238-40.

Waterston AM, Gumbrell L, Bratt T, Waller S, Gustav-Aspland J, L'Herminier C, et al. Phase I study of TNF α Auto Vaccine in Patients with metastatic cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2005;54(9):848-57.

Wechsler B, Sable-Fourtassou R, Bodaghi B, Huong DLT, Cassoux N, Badelon I et al. IFX in refractory uveitis due to Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 22 (4Suppl 34) S14-S16, 2004.

Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Eng J Med*, 1999;340(4):253-9.

Wendling D, Materne GE, Michel F et al. Infliximab continuation rates in patients with rheumatoid arthritis in everyday practice. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme* 2005;72(4):309-12.

Westhovens R, Yocum D, Han J et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: A large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2006;54(4):1075-86.

Westhovens R, Houssiau F, Joly J et al. A phase I study assessing the safety, clinical response, and pharmacokinetics of an experimental infliximab formulation for subcutaneous or intramuscular administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2006; 33(5):847-53.

Wiland P, Glowska A, Chlebicki A, Szechinski J. Analysis of efficacy and safety of multiple intravenous infusion of anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody (Remicade) combined with methotrexate compared with sodium aurothiomalate and intramuscular depot methylprednisolone in rheumatoid arthritis. 2002; *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*. 2002;108(5):1055-63).

Wortel CH, von der Mohlen MA, van Deventer SJ et al. Effectiveness of a human monoclonal anti-endotoxin antibody (HA-1A) in gram-negative sepsis: relationship to endotoxin and cytokine levels. *J Infect Dis* 1992;166(6):1367-74.

Xie J, Lin M, Liu A, Fan X. [Determination of TNF-alpha and endotoxemia in patients with chronic liver diseases]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1999;24(2):164-6.

Yim K, Nazeer SH, Kiska D, Rose FB, Brown D, Cynamon MH. Recurrent mycobacterium xenopi infection in a patient with rheumatoid arthritis receiving etanercept. *Scand J Infect Dis*, 2004;36(2):150-4.

Zeni F, Pain P, Vindimian M et al. Effects of pentoxifylline on circulating cytokine concentrations and hemodynamics in patients with septic shock: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1996;24(2):207-14.

Zhou H, Parks V, Patat A, Le Coz F, Simcoe D, Korth-Bradley J. Absence of a clinically relevant interaction between etanercept and digoxin. *J Clin Pharmacol*, 2004;44(11):1244-51.

Zimmer C, Beiderlinden M, Peters J. Lethal acute respiratory distress syndrome during anti-TNF-a therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2006; 25(3):430-2.