



A biológiai terápiás szerek immunogenitásának szerepe a gyakorlatban

Dr. Sütő Gábor

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

A rheumatoid arthritis kezelésében a TNF- α -gátló biológiai terápia az egyik legjelentősebb gyógyszer-csoport a hagyományos betegségmódosító szerekre nem megfelelően reagáló betegeknél. A biológiai szerek fehérjetermészetüknél fogva immunogének. A kiváltott immunválasz egyrészt rontja a hatékonyságot a gyógyszer neutralizációja és fokozott metabolizmusa miatt, másrészt szerepet játszik a nemkívánt hatások kialakulásában. A laboratóriumi módszerek egyre finomabbak és elérhetőbbek, amelyek elérhetővé teszik a gyógyszer- és az antitestszintek mérését a hétköznapi életben is. Ezeknek a méréseknek a helye és szerepe az orvosi döntéshozatalban még nem világos, de az várható, hogy alkalmazásukkal a betegek kezelését hatékonyabbá lehet tenni, valamint a terápiás költségek is optimalizálhatók.

A rheumatoid arthritis a népesség 0,5–1%-át érintő betegség. Mivel kialakulása ismeretlen eredetű, a kezelés a tünetek enyhítésére, az ízületi károsodás és az extraarticularis szervi érintettség megelőzésére korlátozódik. A kezelési protokollok sarkalatos pontja a methotrexat alkalmazása, amelyet, ha remisszió vagy alacsony betegségaktivitás nem érhető el, biológiai kezeléssel kell kiegészíteni. A biológiai szerek közös tulajdonsága, hogy élő sejt által termelt anyagok, glikoproteinek. Hatásos gyulladáscsökkentők, enyhítik az ízületi fájdalmat, duzzanatot, javítják az ízületi funkciót, hosszabb távon az életminőséget, csökkentik a mortalitást (1). A legelső biológiai szerek immár másfél évtizede kerültek forgalomba, és számos hasonló patomechanizmusú betegségben – rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, arthritis psoriatica, psoriasis, gyulladásos bélbetegség, uveitis anterior – bizonyították be hatásosságukat és biztonságosságukat (2). A legtöbb gyógyszer kimérikus vagy humán antitest, antitestfragmentum (infiximab, golimumab, adalimumab, certolizumab pegol, rituximab, tocilizumab) vagy fúziós fehérje (etanercept, abatacept).

A legelőször bevezetett biológiai szerek mindegyike a TNF- α gátlásával fejt ki hatását.

Mi a jelentősége a TNF-gátló-ellenes antitestek kialakulásának?

A TNF- α -gátló gyógyszerek bevezetése óta eltelt idő során sok ismeret gyűlt össze ezekről a gyógyszerekről (1). Ennek ellenére még ma is számos kérdés áll megválaszolatlanul a biológiai terápiák alkalmazásáról. Ezek közé tartozik a gyógyszer-túlélés meghosszabbításának lehetősége. A biológiai kezelésre a betegek 60–70%-a ad kezdeti jó terápiás választ. Az esetek kisebb részében már az alkalmazás kezdeti időszakában sem javul a betegek állapota, ez az elsődleges terápiás elégtelenség. Emiatt, illetve más esetekben mellékhatások miatt kell felfüggeszteni a gyógyszer adását. Ezen túlmenően, a kezdeti hatásosság ellenére, rövidebb-hosszabb idő után sok betegnél elvész a biológiai szer hatásossága, másodlagos terápiás elégtelenség alakul ki. Tíz év után a betegek mintegy 23%-a alkalmazza azt a gyógyszert, amit először írtak fel (3). A terápiás elégtelenség és a mellékhatások jelentős részéért a gyógyszerellenes antitestek lehetnek felelősek (antidrug antibody = ADAb) (4, 5). Annak ellenére, hogy a biológiai szerek fehérjetermészetüknél fogva immunválaszt váltanak ki, az egyes gyógyszerek ellen termelődő antitestek más-más jellegzetességeket mutatnak. A legtöbb ismeretünk a TNF-gátlók ellen keletkezett antitestekről van (6, 7). Az antitestek egyrészt kötődni tudnak a biológiai szer antitest-felismerő részéhez, így gátolva a kötődését a TNF- α -hoz, ezek az antiidiotípus-antitestek. Másrészt a gyógyszerellenes antitestek a gyógyszerrel immunkomplexet képeznek. Az immunkomplexek a keringésből eliminálódnak, a szabad gyógyszer-mennyiség ennek következtében lecsökken, és kialakul a hatásvesztés. Ez a magyarázat kézenfekvő több

gyógyszer másodlagos hatástalanságának kialakulására a különböző gyulladásos betegségekben. A gyógyszer és a gyógyszerellenes antitestek kapcsolata ennél azonban összetettebb, minden vonatkozását nem ismerjük, mivel időnként nagy mennyiségű gyógyszerellenes antitest mellett sem lehet mindig hatásvesztést észlelni.

Hogyan jönnek létre és miként lehet kimutatni a TNF- α -gátló gyógyszerek ellen termelődő antitesteket?

A gyógyszerellenes antitestek kimutatására számos módszer létezik (8). Az olcsóbb eljárások gyakran mutatnak álpozitivitást, elsősorban a reumafaktorral történő nem specifikus kötődések miatt. Az elmúlt években számos nagy érzékenységű és fajlagosságú módszert (two-site bridging ELISA, radioimmunoassay antigénkötő teszt) dolgoztak ki, amelyek alkalmasak a gyógyszerellenes antitestek egyre pontosabb kimutatására.

Az egyes TNF- α -gátlók nem egyformán képesek a gyógyszerellenes antitestek indukciójára. Számos dolog határozza meg, hogy egy gyógyszer milyen mértékű immunválaszt képes kiváltani: a fehérjeszerkezet és a glikozilációs mintázat a két leglényegesebb tényező, amely a molekulaserkezetet meghatározza, de a készítmény tisztasága, a kisserelés, a beadás módja, az adag, az alkalmazás gyakorisága, hosszúsága mind befolyást gyakorolnak az immunogenitásra. Emellett a betegek sem egyformán reagálnak ugyanarra a készítményre. Az egyes betegek genetikai tulajdonságai eltérők, valamint ezen keresztül az egyes betegségek is befolyásolják a gyógyszerellenes antitestek termelését. Az immunmodulánsok egyidejű alkalmazása szintén befolyásoló tényező.

Milyen különbségek vannak az egyes TNF- α -gátló gyógyszerek elleni antitestek között?

Az egyes TNF- α -gátlók immunogenitására rengeteg adat érhető el (4). Elviekben az infliximab a legimmunogénebb, mivel kimérikus antitest, az antigén-felismerő rész egérből, míg a molekula többi része humán immunoglobulinból származik. A klinikai adatok az infliximab immunogenitását erősítik meg, amely alacsonyabb infliximabkoncentrációval, csökkent hatásossággal és gyakoribb mellékhatásokkal jár. Az adalimumab humán antitest és mégis immunogén, rendszerint korai, 28 héten belüli antitestképzést okoz. Az anti-adalimumab antitestek jelenléte csökkent hatással jár, de a mellékhatások gyakoriságával az esetek többségében nem mutat összefüggést. A certolizumab pegol pegilált immunoglobulin-fragmens, amely ellen szintén képződnek antitestek, de

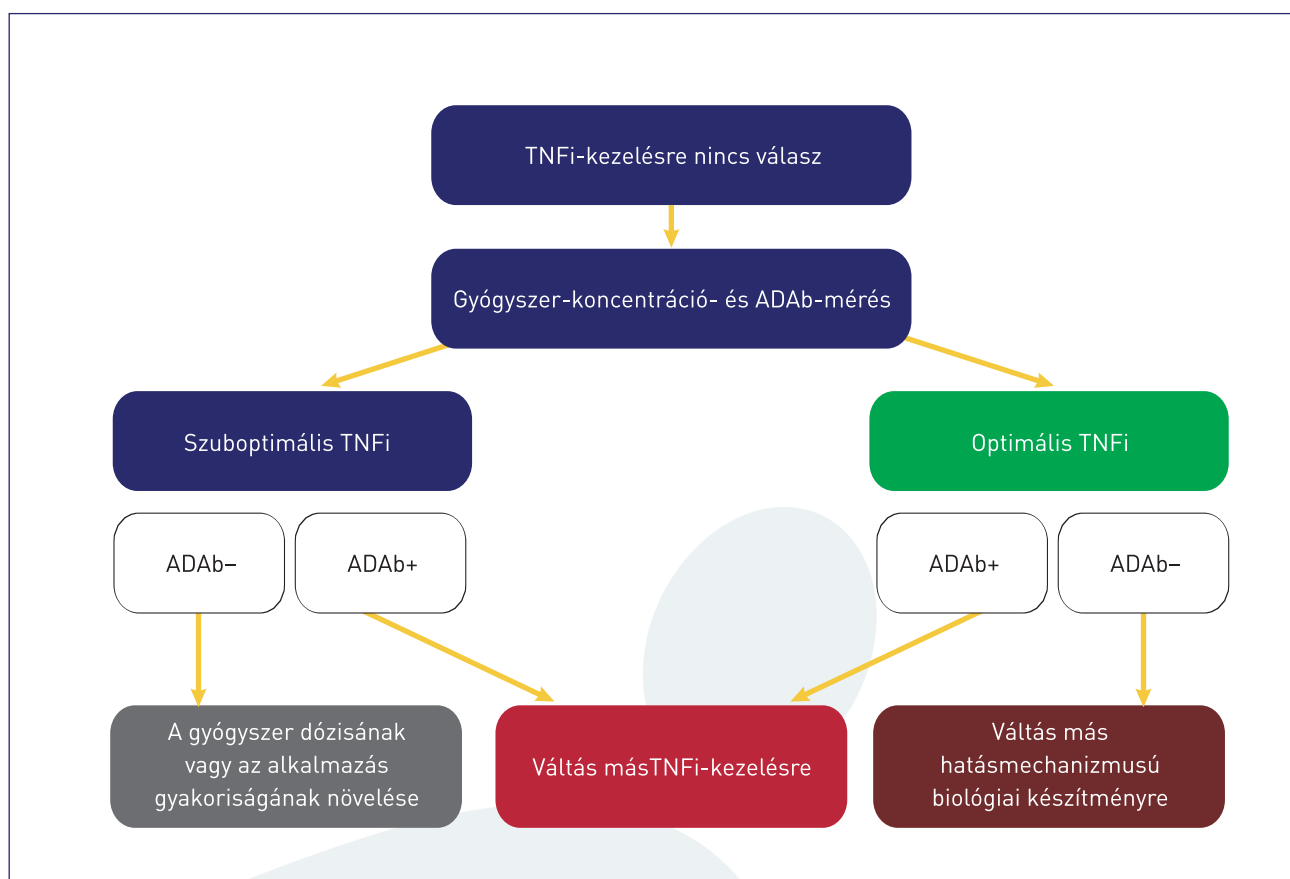
ezek a klinikai hatást csökkentik, azonban kevésbé tisztázott az összefüggésük a mellékhatásokkal. A golimumab ellen képződő antitestek klinikai jelentőségéről, a mellékhatásokkal fennálló összefüggésekről kevés adat áll rendelkezésre. A TNF- α -gátlók közül az etanercept tűnik a legkevésbé immunogénnek. Az etanercept a TNF-receptor és az IgG1 nehéz láncának fúziós fehérjéje. A két részt összekötő kapocsrégió az, amely az emberi szervezet számára idegen szerkezetű, így ez képes antitestek képzését elindítani. Az etanercepttelles antitestek nem neutralizációs jellegűek, és még hosszú távú vizsgálatokban sem volt összefüggés az antitestek jelenléte, a gyógyszer koncentrációja, a klinikai hatásosság és a nemkívánt események között (4).

Lehet-e védekezni a gyógyszer elleni antitestek ellen?

Szinte az összes immunmoduláns szerről ismert, hogy képesek gátolni a gyógyszerellenes antitestek képződését. A methotrexat, azatioprin, 6-MP és leflunomid együttadása jótékony hatású az antitestképzésre. A legtöbb adat a methotrexat adásáról áll rendelkezésre, amely szinte minden betegségben, amelyben alkalmazása indokolt, csökkenti a gyógyszerellenes antitestek mennyiségét (9).

Milyen módon lehet felhasználni a TNF-gátló-ellenes antitestméréseket a klinikai gyakorlatban?

A gyógyszerellenes antitestek mérése egyre kifinomultabb, az új módszerekkel pontosabb adatokat lehet nyerni, valamint a költségek is folyamatosan csökkennek. A kérdés, hogy van-e értelme ezeket a vizsgálatokat bevezetni a gyakorlatban, jelentenek-e hasznat a betegeknek, az ellátónak, illetve a finanszírozónak. Két megközelítés ismert. Az egyik javaslat szerint azoknál, akiknél a TNF- α -gátlók másodlagos hatásvesztése alakul ki, érdemes meghatározni a gyógyszer- és az ADAb-szintet. Szuboptimális gyógyszer-szint és ADAb-negativitás esetén a gyógyszer adagját és/vagy az adás gyakoriságát kell fokozni. ADAb-pozitivitás esetén, függetlenül a gyógyszer-szinttől váltani kell másik TNF- α -gátlóra. Akiknél a gyógyszer-szint optimális és ADAb nincsen jelen, gyógyszer-specifikus gátlás áll fent, ezért célszerű olyan gyógyszerre váltani, amelynek más a támadáspontja, mivel az immunbiológiai mechanizmus olyan, hogy a TNF- α -gátlás nem célravezető (4) (1. ábra). A másik lehetőség szerint (5) minden betegnél háromhavonta gyógyszer-szintmérést kell elvégezni. Jó gyógyszer-szint esetén, ha megfelelő a klinikai hatás, a kezelés folytatása, esetleg adagcsökkentés hajtható végre. Ha nincsen megfelelő klinikai hatás, akkor más hatásmechanizmusú szert kell választani. ADAb-mérés



1. ábra. Terápiás algoritmus anti-TNF- α -kezelésre nem reagáló betegeknél. (A jogtulajdonos engedélyével közölve)

ADAbs: anti-drug antibodies – gyógyszerellenes antitestek
TNFi: tumor nekrosis faktor-inhibitor

csak akkor szükséges, ha a gyógyszer szint nem megfelelő. ADAb-negatív betegeknél a compliance-t kell ellenőrizni. ADAb-pozitívoknál, ha aktív a betegség, akkor új típusú, kevésbé immunogén gyógyszerre kell váltani. Ha alacsony gyógyszer szint mellett az ADAb pozitív és a betegség nem aktív, akkor vagy a diagnózis nem megfelelő, vagy a betegség kiegészítendő, megfontolandó a kezelés felfüggesztése. Ezzel az algoritmussal nagyobb valószínűséggel lehet remissziót [esélyhányados (odds ratio, OR) 9,77]

vagy alacsony betegség aktivitást elérni (OR=7,91), mint a biológiai kezelés empirikus váltásával (1. ábra).

A két megközelítés nem egyforma sem munkaigényében, sem költségeiben. Azonban minden szakmai érv és az elsődleges gazdasági számítások mindenképpen mellett szólnak, hogy a biológiai kezelések empirikus váltását fel kell cserélni a tudatos, bizonyítékon alapuló döntésekkel, amelyben a gyógyszer szintek és az ellenanyag-mennyiség mérésének jelentős szerepe lehet.

Irodalom:

- Radner H, Aletaha D. Anti-TNF in rheumatoid arthritis: an overview. *Wien Med Wochenschr* 2015;165:3-9.
- Neuman MG, Nanau RM. Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies in Arthritis Patients. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 2014;17:324-61.
- Biggiojgero M, Favalli EG. Ten-Year Drug Survival of Anti-TNF Agents in the Treatment of Inflammatory Arthritides. *Drug development research* 2014;75:S38-S41.
- Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72:165-78.
- Garcés S, Antunes M, Benito-García E, Silva JC da, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73:1138-43.
- Sauerborn M, Brinks V, Jiskoot W, Schellekens H. Immunological mechanism underlying the immune response to recombinant human protein therapeutics. *Trends in pharmacological sciences* 2010;31:53-9.
- Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nature reviews Drug discovery* 2002;1:457-62.
- Koren E, Smith HW, Shores E, Shankar G, Finco-Kent D, Rup B, et al. Recommendations on risk-based strategies for detection and characterization of antibodies against biotechnology products. *Journal of Immunological Methods* 2008;333:1-9.
- Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71:914-5.