

Ανοσογονικότητα των βιολογικών παραγόντων:

Συγκριτική ανασκόπηση δεδομένων των κυκλοφορούντων
φαρμάκων

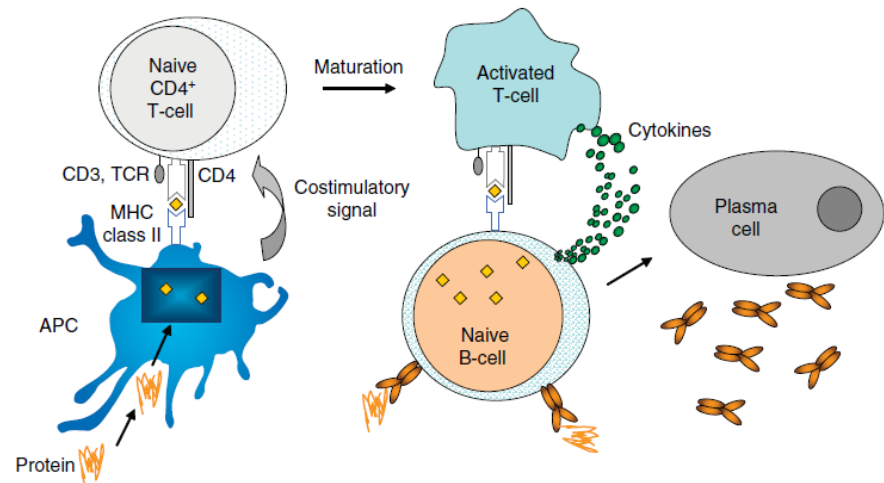


Κωνσταντίνος Γεωργανάς
Ρευματολογική Κλινική
251 ΓΝΑ

Ανοσογονικότητα

Γενικά

- Ανοσογονικότητα είναι η ικανότητα μιας ουσίας να επάγει ανοσολογική απόκριση (χυμική ή/και κυτταρική)
- Το ανοσολογικό σύστημα είναι ικανό να ανιχνεύει μικρές διαφορές στη δομή των ιδίων και των ξένων αντιγόνων
- Όπως κάθε ξένη πρωτεΐνη, τα βιολογικά φάρμακα μπορούν να ενεργοποιήσουν την παραγωγή αντισωμάτων και τους μηχανισμούς της κυτταρικής ανοσίας

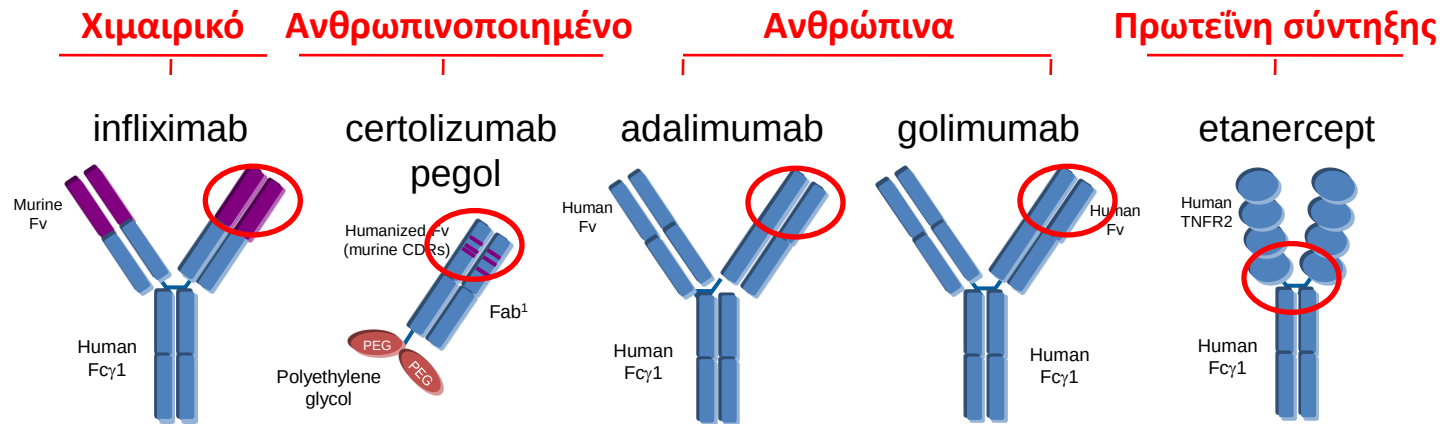


Nechansky A, *Expert Opin Drug Discov* 2010;5(11):1067-79

Παράγοντες που επηρεάζουν την ανοσογονικότητα

Παράγοντας	Πιθανά αποτελέσματα
Γενετικό υπόβαθρο ασθενούς	Ανοσολογικό έλλειμμα → Μειωμένη ανοσολογική ανοχή
Τύπος Νοσήματος	Παραγωγή αντισωμάτων: αύξηση σε λοιμώδη νοσήματα, μείωση σε ανοσοκαταστολή
Τύπος πρωτεΐνης (φαρμάκου)	Μη ανθρώπινες: περισσότερο ανοσογόνες
Προϊόντα σύζευξης/Τμήματα πρωτεϊνών	Εμφάνιση νεοεπιτόπων
Οδός χορήγησης	ΥΔ: πολύ, ΕΜ: λιγότερο, ΕΦ: ελάχιστα ανοσογόνος
Συχνότητα χορήγησης	↑ Ανοσογονικότητας με συχνότερη χορήγηση Συνεχής χορήγηση < Διακεκομένη ή επανέκθεση
Διάρκεια θεραπείας	Μικρή διάρκεια < Μεγάλη διάρκεια
Παρασκευή φαρμάκου	Προσμίξεις ή αλλαγή 3 ^ο ταγούς δομής
Χειρισμός-αποθήκευση φαρμάκου	Αλλαγή 3 ^ο ταγούς δομής - Συσσωματώματα

Μοριακή δομή και Ιδιότητες των ανταγωνιστών του TNF



	Infliximab	Certolizumab	Adalimumab	Golimumab	Etanercept
Τάξη	Μονοκλωνικό αντίσωμα	Τμήμα μονοκλωνικού αντισώματος	Μονοκλωνικό αντίσωμα	Μονοκλωνικό αντίσωμα	Fc-πρωτεΐνη σύντηξης
Δομή	Μο/Hu χιμαιρικό IgG1κ	PEG-Hu IgG1κ Fab ¹	Hu IgG1κ	Hu IgG1κ	Hu sTNFR2-Fcγ1
Μοριακό Βάρος (kDa)	150	~95	150	150	150
Ειδικότητα	TNF	TNF	TNF	TNF	TNF/LT
TNF ligands	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, (tmTNF)

CDR, complementarity-determining region; Fab, fragment antigen-binding; Fc, crystallizable fragment; Fv, variable fragment; Hu, human; IgG, immunoglobulin G; LT, lymphotoxin; Mo, mouse; sTNF, soluble tumour necrosis factor; tmTNF, transmembrane tumour necrosis factor; TNFR, tumour necrosis factor receptor

 : Συνήθεις περιοχές-στόχοι αντισωμάτων

Ανοσογονικότητα

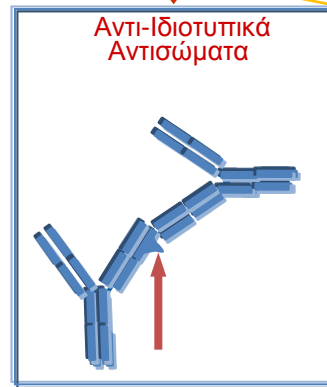
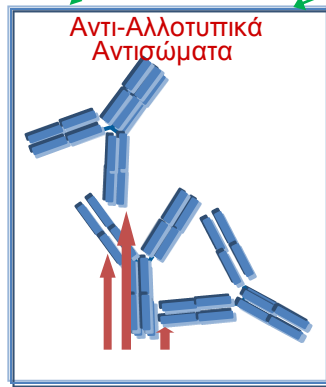
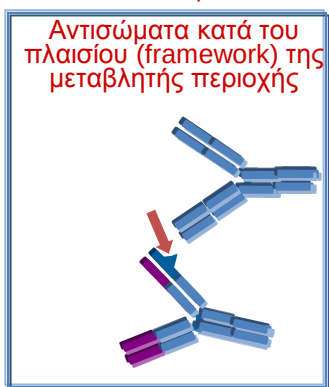
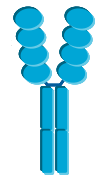
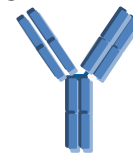
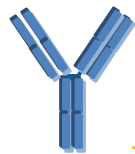
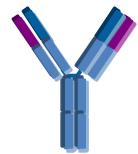
Πιθανές ανοσογονικές περιοχές και ανοσολογικές αποκρίσεις κατά του φαρμάκου

Χιμαιρικά mAb
(πχ infliximab)

Ανθρωπινοποιημένα mAb/Fab
(πχ certolizumab pegol)

Ανθρώπινα mAb
(πχ adalimumab and
golimumab)

etanercept

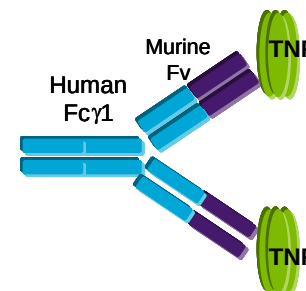


Ανοσογονικότητα

Τύποι αντισωμάτων κατά του φαρμάκου

Φάρμακο

(anti-TNF αντίσωμα)

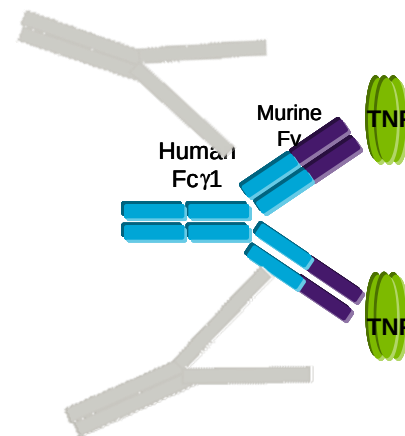


Μη-εξουδετερωτικά αντισώματα

(**δεν παρεμποδίζουν** τη σύνδεση του φαρμάκου με τον TNF)

Μπορούν να δημιουργήσουν ανοσοσυμπλέγματα τα οποία

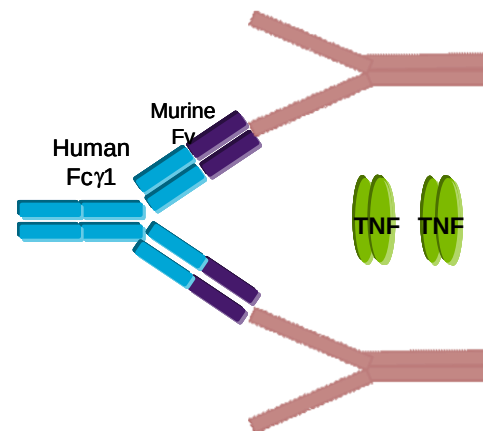
1. Απομακρύνονται γρήγορα μειώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου
2. Μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. Αντιδράσεις κατά την έγχυση



Εξουδετερωτικά αντισώματα

(**παρεμποδίζουν** τη σύνδεση του φαρμάκου με τον TNF)

1. Άμεση παρεμπόδιση της δράσης του φαρμάκου
2. Δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων

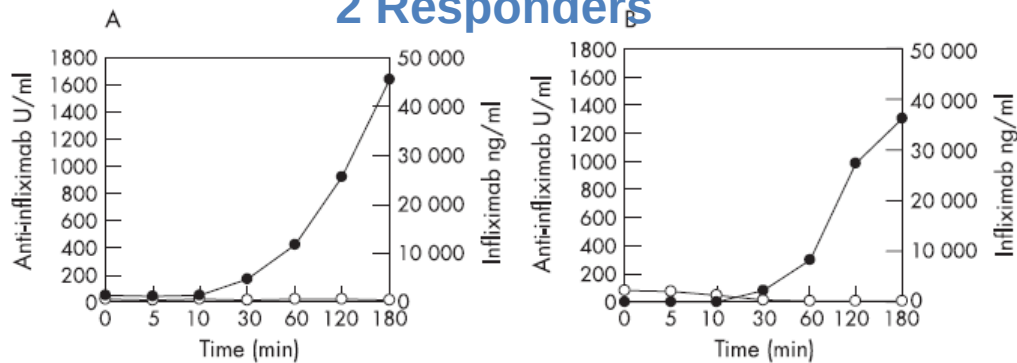


Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis

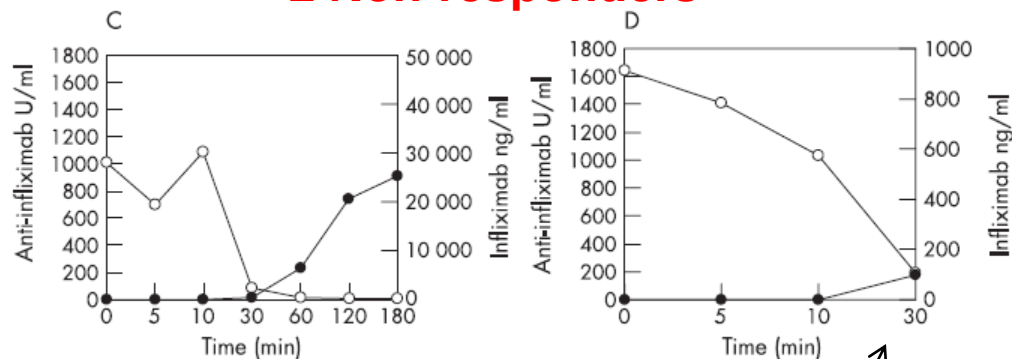
Επίπεδα Infliximab και Anti-infliximab μετά την έγχυση

—○— Anti-infliximab —●— Infliximab

2 Responders



2 Non-responders



↗
Διακοπή λόγω αντίδρασης
κατά την έγχυση

4 ασθενείς με ΡΑ υπό infliximab
3mg/kg (μετά από ≥5 εγχύσεις)

- 2 ανταποκριθέντες
- 2 μη ανταποκριθέντες

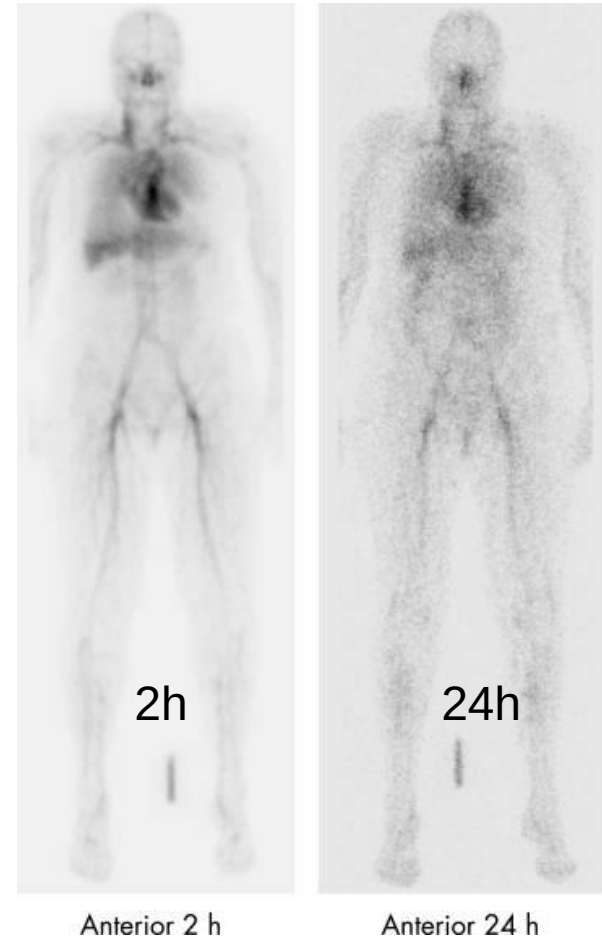
Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis

Tc99m-Infliximab **Ανταποκριθείς**

Σπινθηρογράφημα με Tc99m-Infliximab

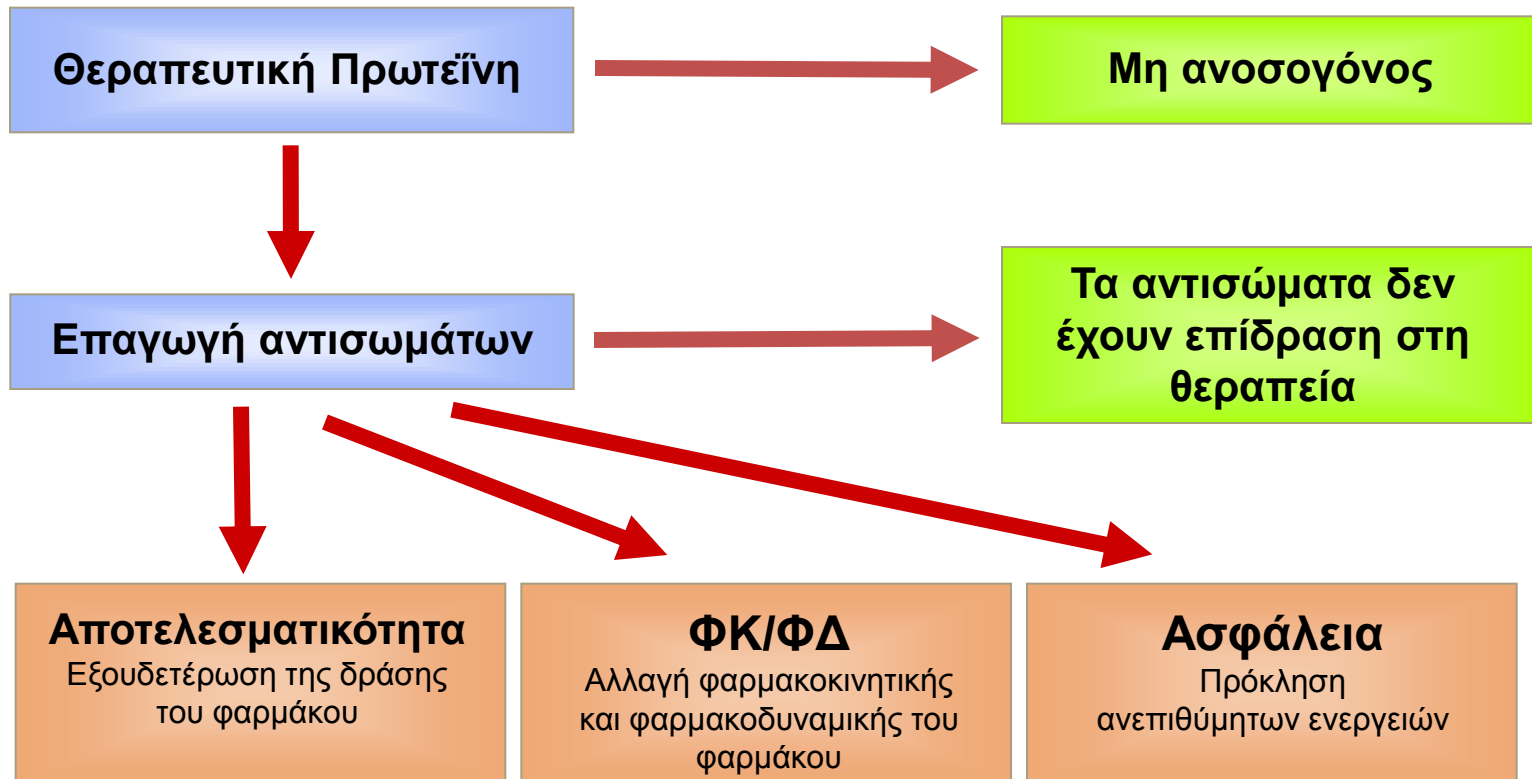
(10mg-740MBq) – εγχύθηκε μαζί με τη δόση 3mg/kg:

- **Μεγαλύτερη πρόσληψη από ήπαρ & σπλήνα στις 2 ώρες στον μη ανταποκριθέντα**
- **Ταχύτερη κάθαρση φαρμάκου στις 24 ώρες. Παρέμενε ποσοστό της χορηγηθείσας δόσης:**
 - 76% στον μη ανταποκριθέντα
 - 100% και 98% στους 2 ανταποκριθέντες



Ανοσογονικότητα

Πιθανές συνέπειες των αντισωμάτων κατά του φαρμάκου



Ανοσοτοξικές Δράσεις Βιολογικών Παραγόντων

(περιλαμβάνει ΒΠ όλων των τύπων)

Ανοσοκαταστολή	Ανοσοδιέγερση	Υπερευαισθησία	Αυτοανοσία
Λοιμώξεις	Οξείες αντιδράσεις από απελευθέρωση κυτταροκινών	Αναφυλαξία	Συστηματικές αυτοάνοσες αντιδράσεις
Νεοπλασίες	↑ συχνότητας αυτοανόσων παθήσεων	Αντιδράσεις μεσολαβούμενες από ανοσοσυμπλέγματα	Οργανοειδικές αυτοάνοσες αντιδράσεις
	↑ συχνότητας αλλεργιών σε άσχετα αλλεργιογόνα		
	Αναστολή CYP450		

Ανοσογονικότητα

Συγκεντρωτικά στοιχεία από τις ΠΧΠ* των βιολογικών παραγόντων

Βιολογική θεραπεία	Αντισώματα κατά του φαρμάκου	Εξουδετερωτικά αντισώματα
Etanercept (Enbrel)	RA: 6%, AS: 2%, PsA: 7,5%, Ps: 7-9%, JIA: 3%, JPs: 7,5%	Μη-εξουδετερωτικά και παροδικά
Adalimumab (Humira)	RA: 5,5%, MTX(+): 0,6%, MTX(-): 12,4% JIA: 15,8%, MTX(+): 5,9%, MTX(-): 25,6%	Συσχετίστηκαν με αυξημένη κάθαρση του φαρμάκου και μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία
Infliximab (Remicade)	RA: MTX(+): 8%, MTX(-): 24% RA: άλλα ανοσοκατασταλτικά(+):14%, PsA: 15% [MTX(+): 4%, MTX(-): 26%], Ps: 28%	Ασθενείς με abs είναι 2-3 φορές πιθανότερο να εμφανίσουν ΑΕ κατά την έγχυση. Μειωμένη ανταπόκριση σε ασθενείς με υψηλούς τίτλους
Certolizumab pegol (Cimzia)	RA: 7,7%, MTX(-) 15%	2,6% in vitro
Golimumab (Simponi)	5% των ασθενών (RA, PsA, AS) [MTX(+): 3%, MTX(-): 8%]	Σχεδόν όλα εξουδετερωτικά in vitro. Περισσότερες μελέτες για να τεκμηριωθεί η σχέση με κλινική ανταπόκριση και ασφάλεια
Anakinra (Kineret)	3%	Παροδικά. Δεν σχετίστηκαν με μειωμένη κλινική ανταπόκριση ή ΑΕ
Rituximab (MabThera)	12,7%	Δεν σχετίστηκαν με μειωμένη κλινική ανταπόκριση ή ΑΕ κατά την έγχυση
Tocilizumab (RoActemra)	1,6%	1,1%
Abatacept (Orencia)	4,8%-5,5%	Δεν σχετίστηκαν με μειωμένη κλινική ανταπόκριση ή ΑΕ κατά την έγχυση

*ΠΧΠ: Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

Ανοσογονικότητα – Anti-TNFs

Etanercept, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Dore R et al. Clin Exp Rheumatology 2007

Σκοπός

- Η ανοσογονικότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Etanercept

Μέθοδος

- Πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη
- **222 ασθενείς με ΡΑ** έλαβαν 50 mg ETN υποδόρια/εβδομάδα, για 24 εβδομάδες

Αποτελέσματα

- Μη-εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του ETN (ELISA) ανιχνεύτηκαν σε 12 από τους 214 ασθενείς (5,6%)
- Η παρουσία των αντισωμάτων αυτών δεν επηρέασε την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια

Συμπεράσματα

- Η συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων κατά του ETN ήταν ίδια με αυτή προηγούμενων μελετών

Ανοσογονικότητα – Anti-TNFs

Etanercept, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών

	50 mg/mL etanercept (n=214)	
	Positive (n=12) n (%)	Negative (n=202) n (%)
Any adverse event	10 (83.3)	172 (85.1)
Adverse events related to etanercept	4 (33.3)	93 (46.0)
Severe adverse events	1 (8.3)	22 (10.9)
Injection site reactions	3 (25.0)	60 (29.7)
Serious adverse events	1 (8.3)	10 (5.0)
Infections	7 (58.3)	94 (46.5)
Serious infections	0	2 (1.0)
Adverse events leading to etanercept withdrawal	1 (8.3)	7 (3.5)
Adverse events leading to study withdrawal	1 (8.3)	6 (3.0)
Deaths	0	0

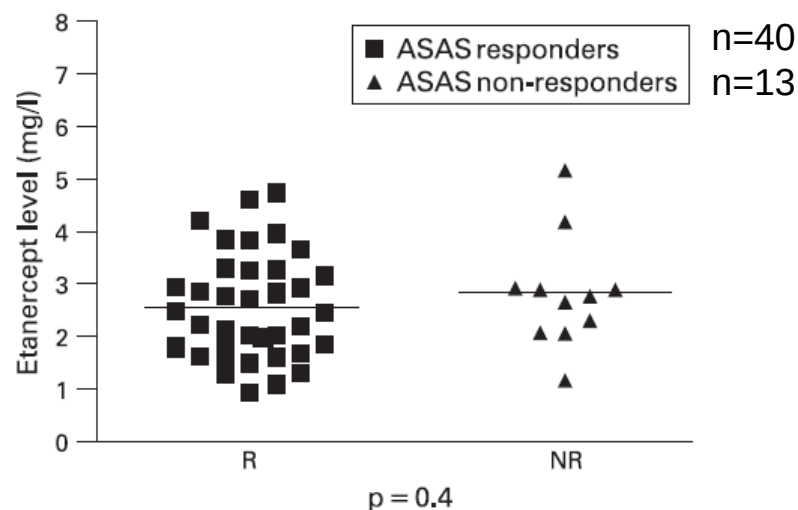
- Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες ανάμεσα σε ασθενείς με ή χωρίς αντισώματα κατά του ETN

Ανοσογονικότητα – Anti-TNFs

Etanercept, Αγκυλωτική Σπονδυλοαρθρίτιδα

- 53 ασθενείς με ΑΣ
- Etanercept 25 mg x2/εβδομάδα
- Επίπεδα etanercept και χαρακτηριστικά των ασθενών ίδια στους ανταποκριθέντες και μη ανταποκριθέντες
- Δεν ανιχνεύτηκαν anti-ETN αντισώματα
(με two site ELISA και RIA Antigen Binding Test)

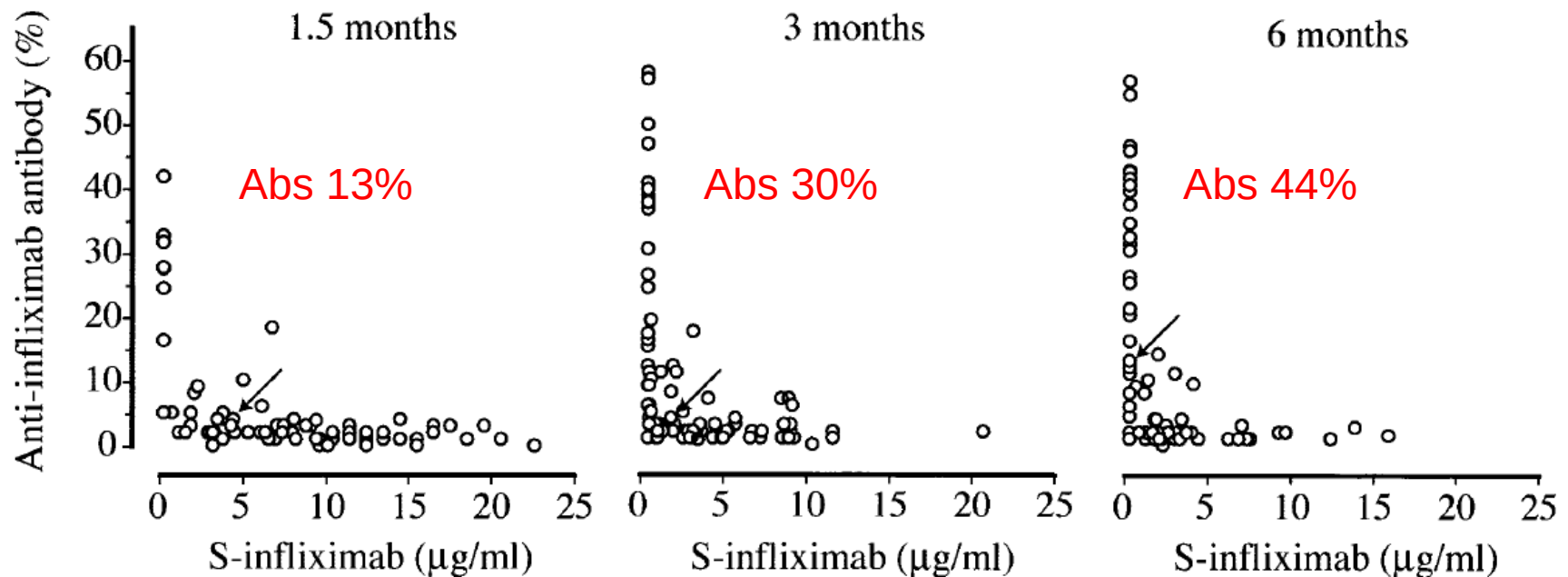
Επίπεδα ETN στους 3 μήνες



➤ Το ETN είναι λιγότερο ανοσογόνο από τους άλλους αναστολείς του TNF

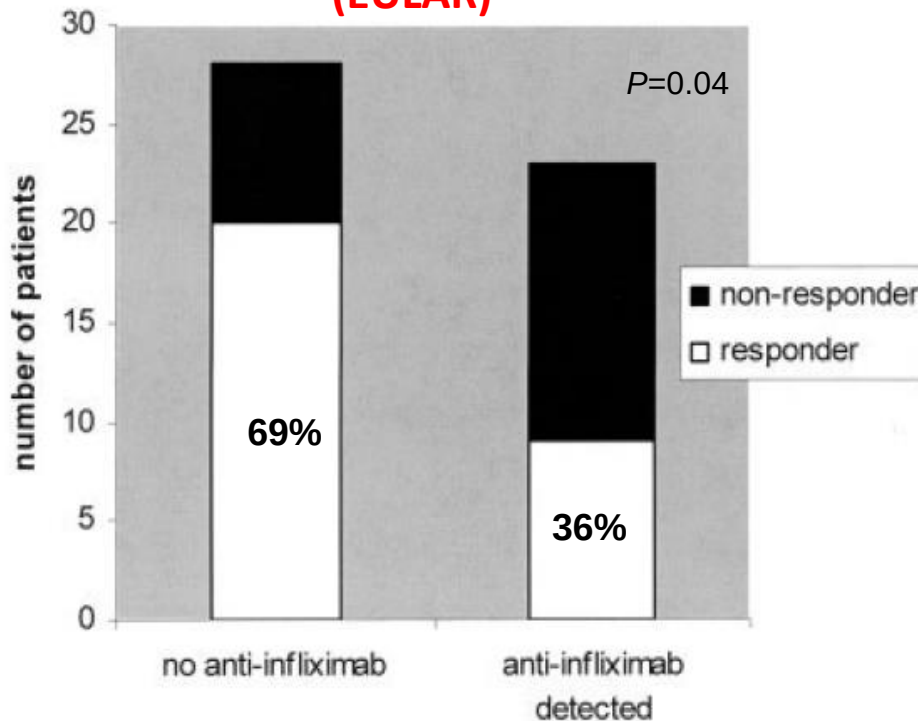
Individualized Monitoring of Drug Bioavailability and Immunogenicity in Rheumatoid Arthritis Patients Treated With the Tumor Necrosis Factor α Inhibitor Infliximab

Επίπεδα anti-INF αντισωμάτων και συγκέντρωση Infliximab πριν την έγχυση

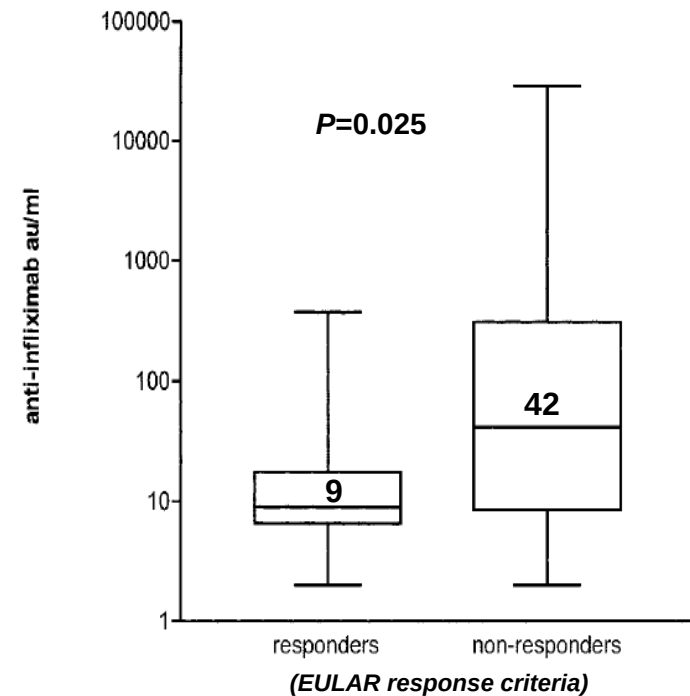


Development of Antiinfliximab Antibodies and Relationship to Clinical Response in Patients With Rheumatoid Arthritis

Ανταπόκριση στη θεραπεία (EULAR)



Μέγιστα επίπεδα anti-INF αντισωμάτων



- 51 ασθενείς με ΡΑ
- 22 (43%) εμφάνισαν anti-INF αντισώματα

Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis

Μεταβολή του DAS28 από την έναρξη της θεραπείας (ΔDAS28)
σε σχέση με την παρουσία anti-INF Abs

	6 ^{ος} Μήνας	1 ^ο Έτος	4 ^ο Έτος
ΔDAS28 anti-INF(+)	1.10 (±0.93)*	1.24 (±0.86)**	0.57 (±1.86)***
ΔDAS28 anti-INF(-)	1.73 (±1.03)	1.92 (±0.72)	1.98 (±1.26)

*, p<0,044

**, p<0,061, NS

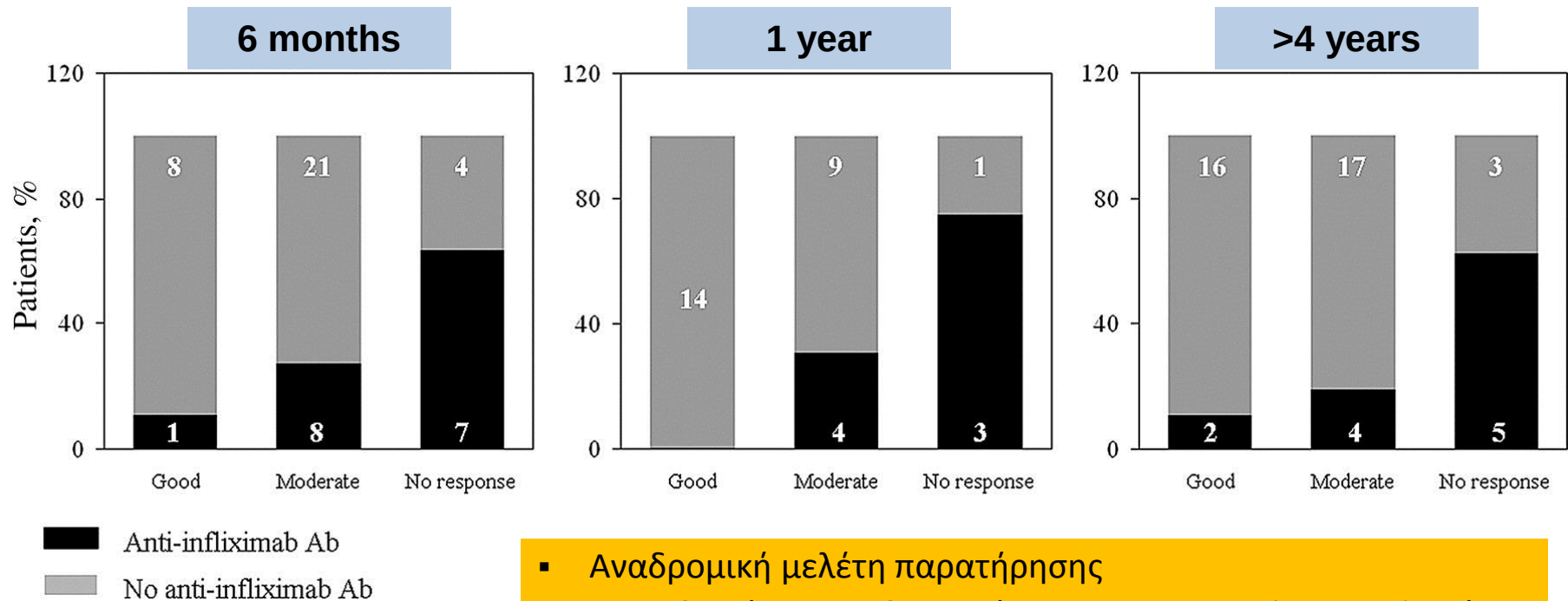
***, p<0,025

- Αναδρομική μελέτη παρατήρησης
- 85 ασθενείς με PA: θεραπεία με INF για 4,42 (0,4-10,2) χρόνια

■ Η παρουσία anti-INF Abs συσχετίζεται με μειωμένη βελτίωση του DAS28

Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis

Σχέση ανάμεσα στα anti-INF Abs και στην ανταπόκριση κατά EULAR



- Αναδρομική μελέτη παρατήρησης
- 85 ασθενείς με ΡΑ: θεραπεία με INF για 4,42 (0,4-10,2) χρόνια

- anti-INF Abs ανιχνεύθηκαν στο 32,9% των ασθενών και ήταν παρόντα στην πλειονότητα των μη-ανταποκριθέντων ασθενών και σε υψηλότερα σχετικά επίπεδα
- Εμφανίστηκαν κυρίως μετά την 4^η έγχυση
- Με την αύξηση της δόσης του INF, τα αντισώματα είτε εξαφανίστηκαν είτε αυξήθηκαν

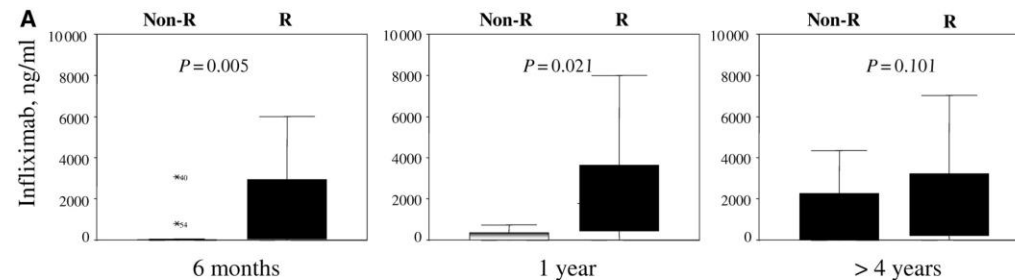
Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis

- Με την αύξηση της δόσης του INF σε 5mg/kg τα αντισώματα:
 - είτε αυξήθηκαν σε υψηλά επίπεδα
 - και 3 από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν αντίδραση κατά την έγχυση
 - είτε εξαφανίστηκαν, σε συνδυασμό με ανιχνεύσιμα επίπεδα του φαρμάκου και μείωση του DAS28
 - σε όσους από αυτούς στη συνέχεια μειώθηκε η δόση σε 3mg/kg επανεμφανίστηκαν τα αντισώματα και επιδεινώθηκαν κλινικά

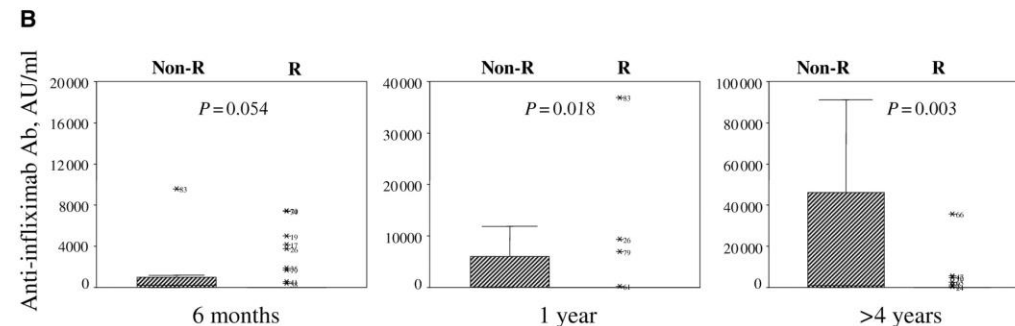
Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis

Συγκέντρωση του INF και επίπεδα anti-INF Abs σε ασθενείς με ΡΑ που ανταποκρίθηκαν ή όχι κατά EULAR στη θεραπεία με INF

Συγκέντρωση
Infliximab →



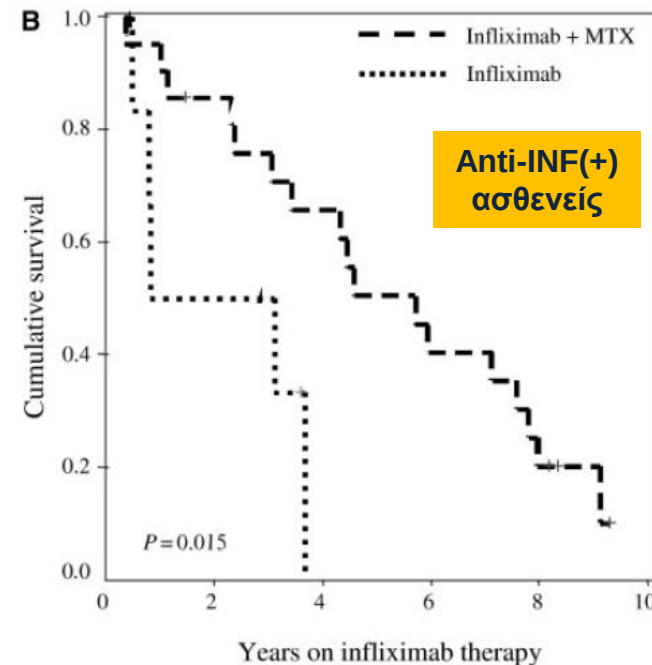
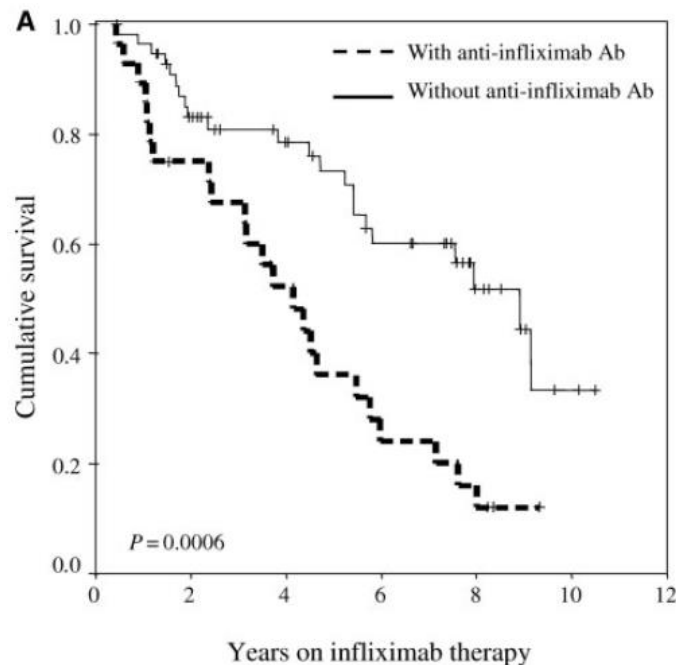
Επίπεδα
Anti-INF abs →



- Η συγκέντρωση του INF ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν
- Τα επίπεδα των anti-INF Abs ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν

Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis

Καμπύλες επιβίωσης Kaplan–Meier της θεραπείας με INF σε ασθενείς με PA



- Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας ήταν σημαντικά μεγαλύτερα σε ασθενείς με anti-INF Abs
- Η συγχορήγηση MTX σε ασθενείς με anti-INF Abs δε σχετίστηκε με μικρότερο αριθμό ασθενών με anti-INF Abs αλλά με χαμηλότερα επίπεδα anti-INF Abs ($p < 0,073$) και μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης της θεραπείας ($p < 0,015$)

Ανοσογονικότητα – Anti-TNFs

Infliximab, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Συχνότητα Αντισωμάτων κατά του Infliximab

Δόση infliximab	1mg/kg	3mg/kg	10mg/kg
Χωρίς MTX	53%	21%	7%
Με MTX (7,5mg/w)	15%	7%	0%

- n=101
- Η συγχορήγηση MTX μειώνει την παραγωγή αντισωμάτων
- Η αύξηση της δόσης του Infliximab μειώνει την παραγωγή αντισωμάτων (προκαλεί ανοχή)

Ανοσογονικότητα – Anti-TNFs

Infliximab, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα –Αγκυλωτική Σπονδυλοαρθρίτιδα

Εμφάνιση anti-INF abs (ATI) σε σχέση με τη λήψη ή μη MTX σε ΡΑ και ΑΣ

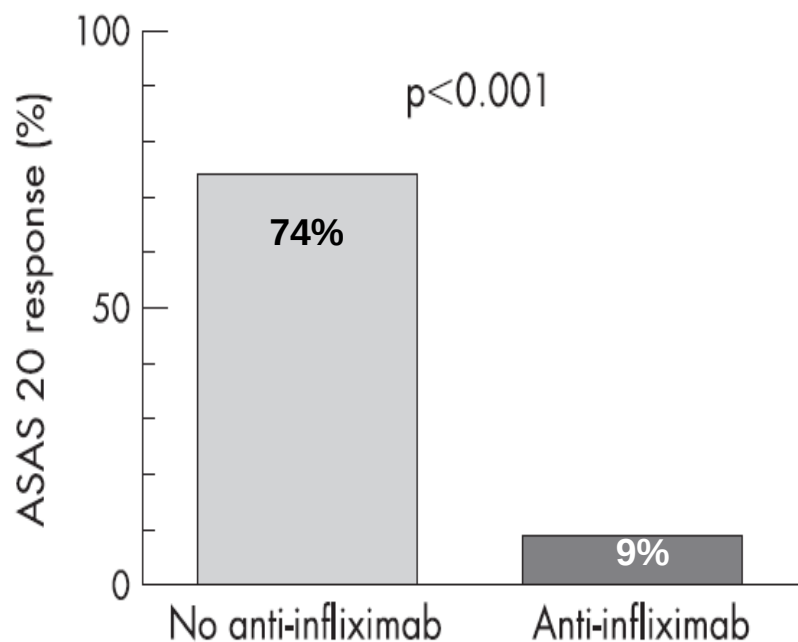
MTX treatment	RA (n = 17)			SpA (n = 91)		
	ATI _{pos}	ATI _{neg}	P value	ATI _{pos}	ATI _{neg}	P value
MTX+	3	6	0.8	0	25	0.03
MTX-	4	4		14	52	

^aATI: antibodies toward infliximab; ATI_{pos}: ATI detected at least once during follow-up; ATI_{neg}: ATI not detected; RA: rheumatoid arthritis; SpA: spondyloarthritis; MTX: methotrexate. Data represent number of patients in each category.

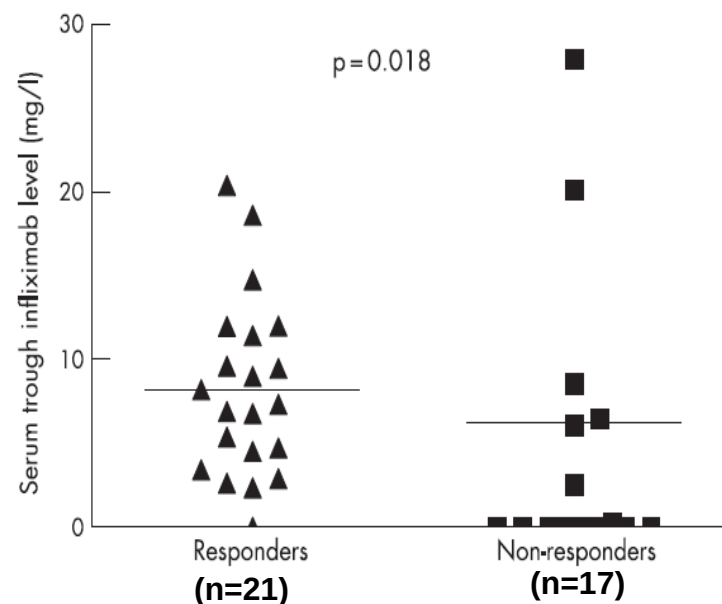
Η λήψη MTX μειώνει την ανοσογονικότητα του INF στη ΡΑ αλλά και στην ΑΣ

Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation

**Ανταπόκριση ASAS-20
(54^η εβδομάδα)**



**Επίπεδα INF πριν την έγχυση
(54^η εβδομάδα)**



- 38 Ασθενείς με ΑΣ
- 11 ασθενείς (29%) είχαν anti-INF abs (με RIA) και μη-ανιχνεύσιμα επίπεδα INF

Αντιδράσεις κατά την έγχυση Infliximab

Συγκεντρωτικά δεδομένα 4 μελετών

	Νόσος	Αριθμός ασθενών n	Anti-INF abs (+) n (%)	Αντίδραση στην έγχυση n	
				Σε Abs (+)	Σε Abs (-)
Wolbink 2006	PA	51	22 (43%)	3	0
De Vries 2007	ΑΣ	38	11 (29%)	6	0
Pascual-Salcedo 2011	PA	85	28 (33%)	11	0
Ducourau 2011	PA + ΑΣ	17 +91	21 (19%)	9	1
ΣΥΝΟΛΟ				29	1

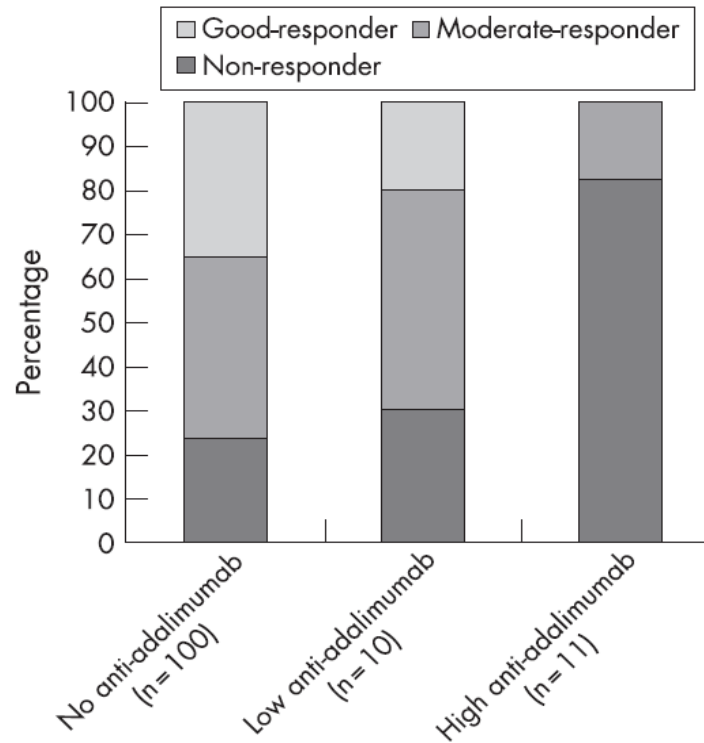
Οι αντιδράσεις κατά την έγχυση του infliximab παρατηρούνται σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς με anti-INF αντισώματα !

Ανοσογονικότητα – Anti-TNFs

Adalimumab, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα 1

Σχέση ανταπόκρισης κατά EULAR και παρουσίας ή απουσίας anti-ADA abs

n=212
anti-ADA abs: 21 (17%)



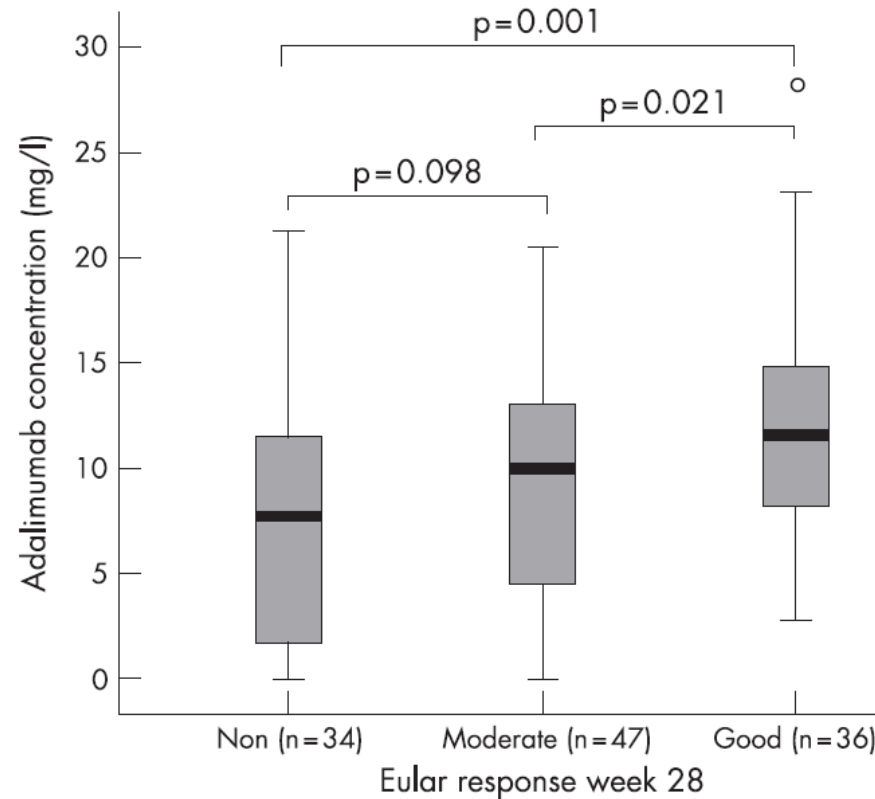
- Μη-ανταποκριθέντες → anti-ADA αντισώματα 34%
- Καλά ανταποκριθέντες → anti-ADA αντισώματα 5% ($P<0.05$)

Ανοσογονικότητα – Anti-TNFs

Adalimumab, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα 1

Σχέση συγκέντρωσης του ADA με την ανταπόκριση κατά EULAR την 24^η εβδομάδα

n=212
anti-ADA abs: 21 (17%)



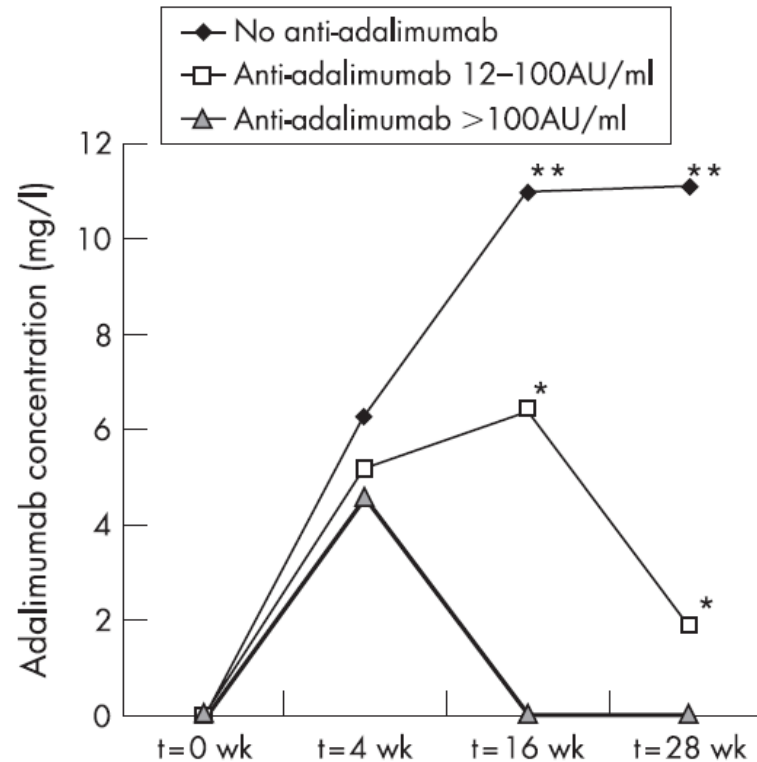
- Η ανταπόκριση κατά EULAR συσχετίζεται με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό

Ανοσογονικότητα

Adalimumab, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα 1

Συγκέντρωση του ADA λίγο πριν την έγχυση ως προς το χρόνο

n=212
anti-ADA abs: 21 (17%)



- Η συγκέντρωση του ADA στον ορό σε ασθενείς με anti-ADA αντισώματα ήταν σημαντικά μικρότερη σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς anti-ADA αντισώματα ($P<0.001$)

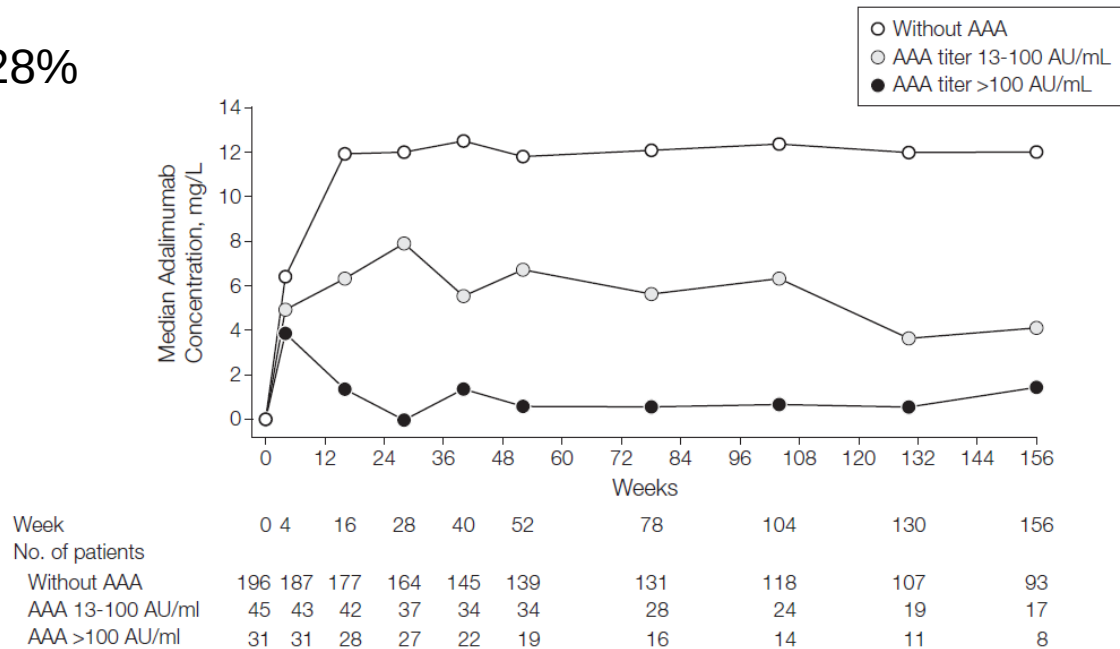
Ανοσογονικότητα

Adalimumab, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα 2

Συγκέντρωση του ADA σε ασθενείς χωρίς, μέτρια, ή υψηλά επίπεδα anti-ADA Abs ως προς το χρόνο

n=272

anti-ADA abs: 28%



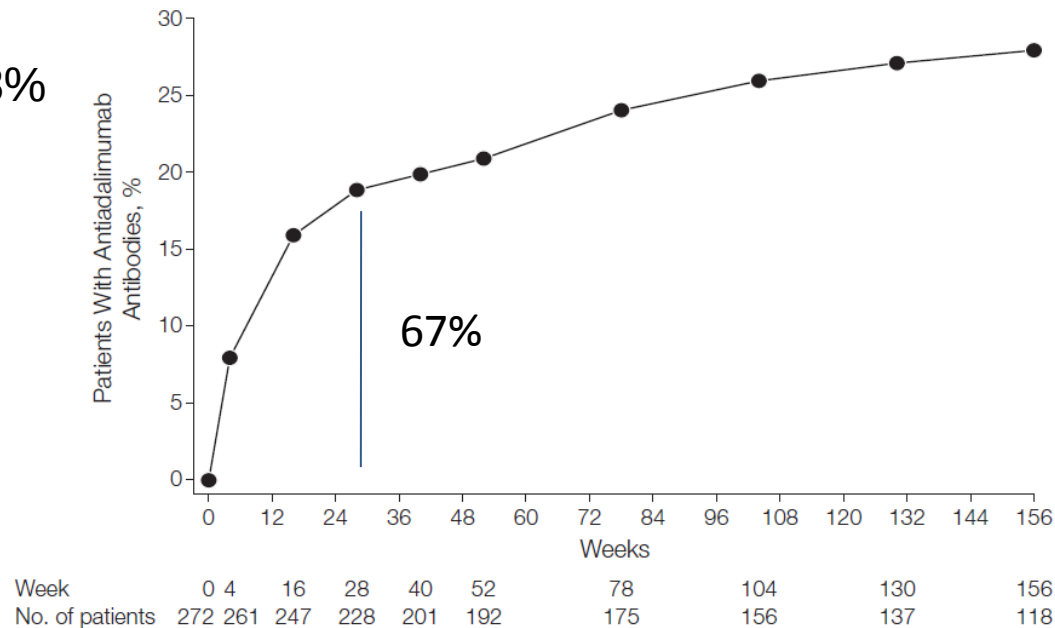
■ Η παρουσία anti-ADA Abs συσχετίζεται με μειωμένα επίπεδα του ADA στο ορό

Ανοσογονικότητα

Adalimumab, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα 2

Ποσοστό ασθενών με anti-ADA Abs ως προς το χρόνο

n=272
anti-ADA abs: 28%



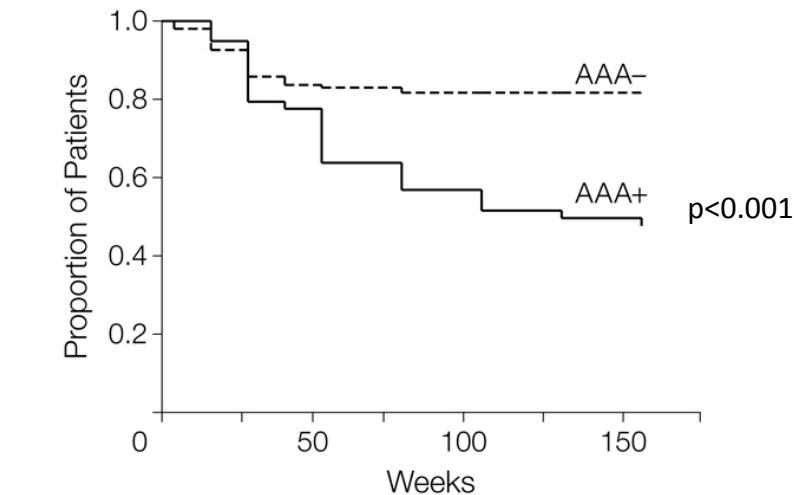
■ 28% των ασθενών είχαν anti-ADA Abs στα 3 χρόνια, εκ των οποίων το 67% τα εμφάνισε μέσα στους πρώτους 7 μήνες

Ανοσογονικότητα

Adalimumab, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα 2

Διακοπή της θεραπείας λόγω αποτυχίας

n=272
anti-ADA abs: 28%



AAA=Anti-Adalimumab Antibodies

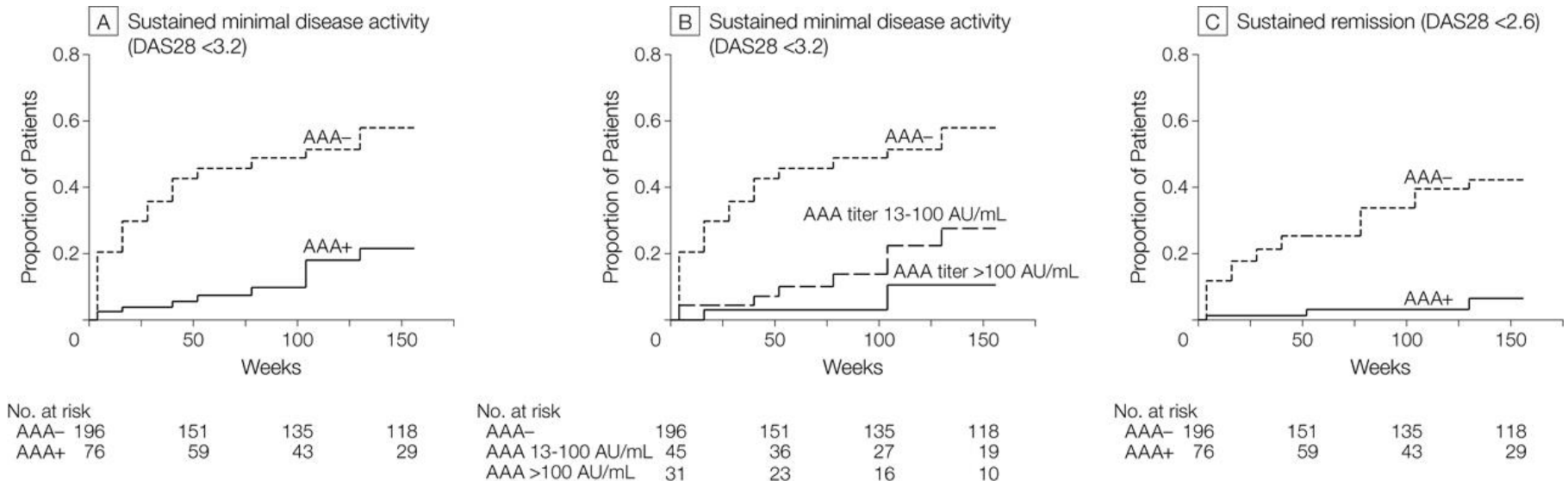
No. at risk				
AAA-	196	151	135	118
AAA+	76	59	43	29

■ Η παρουσία anti-ADA Abs συσχετίζεται με αυξημένα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω αποτυχίας

Ανοσογονικότητα

Adalimumab, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα 2

Ύφεση και LDA σε ασθενείς με ή χωρίς anti-ADA Abs ως προς το χρόνο



Η παρουσία anti-ADA Abs συσχετίζεται με:

- Μειωμένα ποσοστά ασθενών σε ύφεση (4% vs 34%) ή LDA (13% vs 48%)
- Μειωμένα ποσοστά ασθενών σε παρατεταμένη ύφεση (HR=7.1, $p<0.001$) ή LDA (HR=3.6, $p<0.001$)

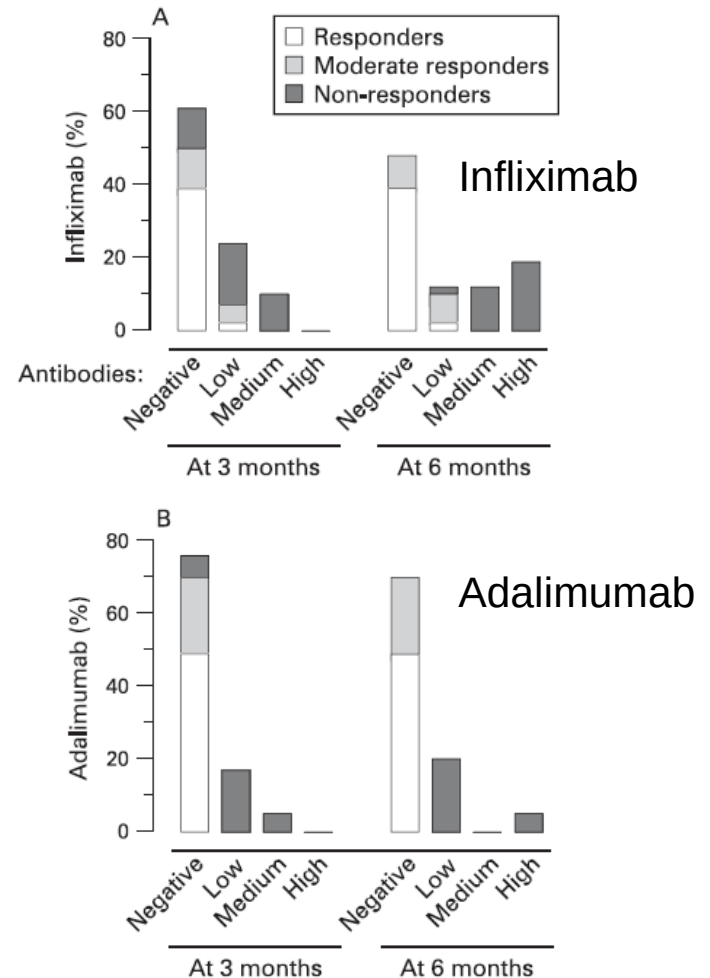
Ανοσογονικότητα

Infliximab - Adalimumab, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

- PA, n=35 infliximab
- PA, n=34 adalimumab

Η ανταπόκριση συσχετίστηκε:

- Θετικά με τα επίπεδα των φαρμάκων (INF/ADA)
- Αρνητικά με την παρουσία αντισωμάτων κατά INF/ADA



Προβλήματα Μεθόδων Ανίχνευσης Αντισωμάτων κατά ΒΠ

- Παρουσία του φαρμάκου στον ορό
- Σύνδεση του φαρμάκου με τα αντισώματα
- Αναλογία φαρμάκου / αντισώματος
 - μεταβάλλεται ανάλογα με τη χρονική απόσταση της μέτρησης από την έγχυση
- Παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα
 - μπορεί να παρεμβαίνει στη ακρίβεια της μέτρησης-κυρίως σε παλαιότερες ELISA και σταθερής φάσης RIA, όχι σε υγρής φάσης RIA

Κυριότερες Μέθοδοι Ανίχνευσης Αντισωμάτων κατά ΒΠ

- Two site (bridging) ELISA

Πλεονεκτήματα

- Εύχρηστη
- Ευαίσθητη

Μειονεκτήματα

- Δεν ανιχνεύει IgG4 abs
- Συχνά ψευδώς θετικά
- Θετικότητα σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει ΒΠ

- Antigen Binding Test (RIA)

Πλεονεκτήματα

- Ευαίσθητη
- Χωρίς ψευδώς θετικά

Μειονεκτήματα

- Ραδιενέργεια

✓ Η παρουσία αντισωμάτων πρέπει πάντα να αξιολογείται σε συνδυασμό με τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό!

[J Immunol Methods](#). 2010 Oct 31;362(1-2):82-8.

A novel method for the detection of antibodies to adalimumab in the presence of drug reveals "hidden" immunogenicity in rheumatoid arthritis patients.

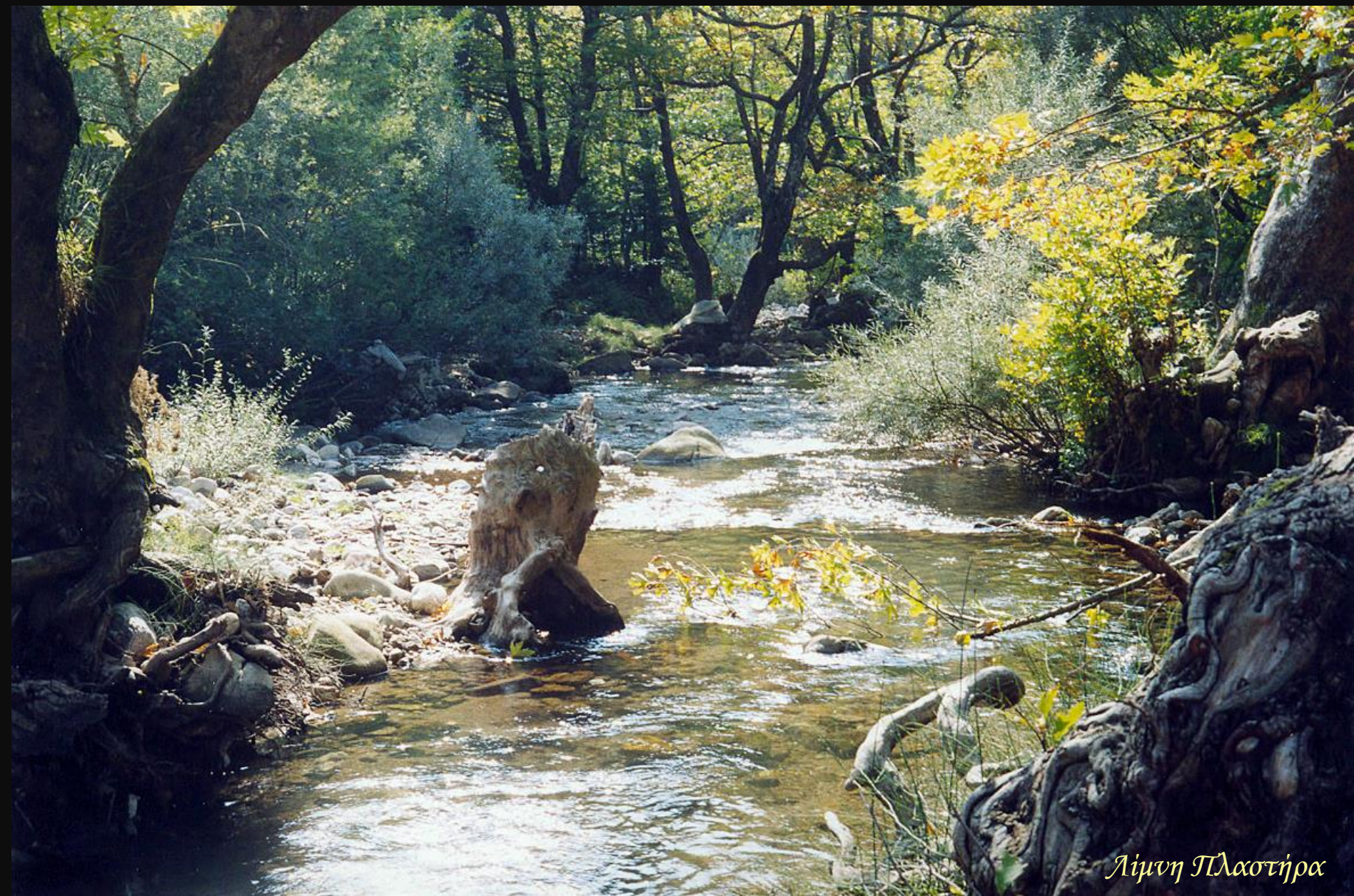
[van Schouwenburg PA](#), [Bartelds GM](#), [Hart MH](#), [Aarden L](#), [Wolbink GJ](#), [Wouters D](#).

Abstract

Production of anti drug antibodies (ADA) in adalimumab treated RA patients is associated with reduced serum adalimumab levels and less clinical response. However, most current assays to measure ADA are unable to detect ADA in complex with adalimumab. Thus, ADA is only measured if antibody production exceeds drug levels in the serum, meaning that ADA formation is underestimated. The aim of this study is to develop a method to detect ADA in the presence of drug. A pH-shift-anti-idiotypic Antigen binding test (PIA) was used to enable ADA measurement in the presence of adalimumab. ADA-adalimumab complexes were dissociated by acid treatment and addition of excess rabbit anti-idiotypic-F(ab) before neutralization. Rabbit anti-idiotypic-F(ab) blocks reformation of ADA-drug complexes by competing with patient ADA for adalimumab binding. Released ADA are measured by an antigen binding test (ABT). The PIA enabled detection of ADA in the presence of large excess of adalimumab and was used to measure ADA in 30 adalimumab treated rheumatoid arthritis (RA) patients during the first 28 weeks of treatment. It revealed ADA in 21 out of 30 tested patients, while the ABT detected ADA in only 5 patients, indicating that an immunogenic reaction towards adalimumab is present in the majority of adalimumab treated patients.

Συμπεράσματα

- Η εμφάνιση αντισωμάτων κατά των βιολογικών φαρμάκων μπορεί:
 - είτε να μην επηρεάζει τη θεραπεία
 - είτε να την επηρεάζει:
 - αδρανοποίηση φαρμάκου → αποτυχία θεραπείας
 - αλλοίωση φαρμακοκινητικής → μείωση της δράσης του → ανάγκη για αύξηση της δόσης ή της συχνότητας χορήγησης, ή αποτυχία θεραπείας
 - πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών
- Η κατανόηση των μηχανισμών ανοσογονικότητας, σε συνδυασμό πάντα με την κλινική αξιολόγηση, μπορεί να βοηθήσει στην αποτελεσματικότερη χρήση των φαρμάκων αυτών.

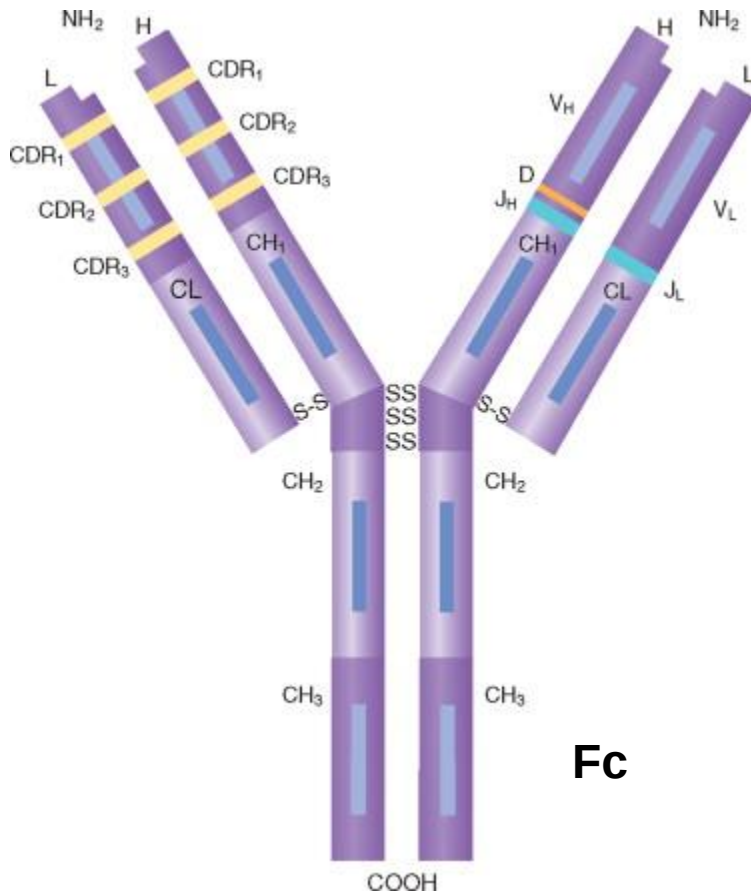


Λίμνη Πλαστήρα

Δομή Ανοσοσφαιρίνης G

Fab

Fab



- **H**: heavy chain (x2)
- **L**: light chain (x2)
- **Fab**: antigen-binding fragment (x2)
- **Fc**: crystallizable fragment (x1)
- **V**: variable
 - **CDR**, complementarity-determining region (or HVR, hypervariable region) (x3)
 - **Framework** regions
- **D**: diversity
- **J**: joining
- **C**: constant

Ανοσογονικότητα – Anti-TNFs

Infliximab, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα –Αγκυλωτική Σπονδυλοαρθρίτιδα 4

Οι ασθενείς με anti-INF abs είχαν χαμηλότερα επίπεδα INF

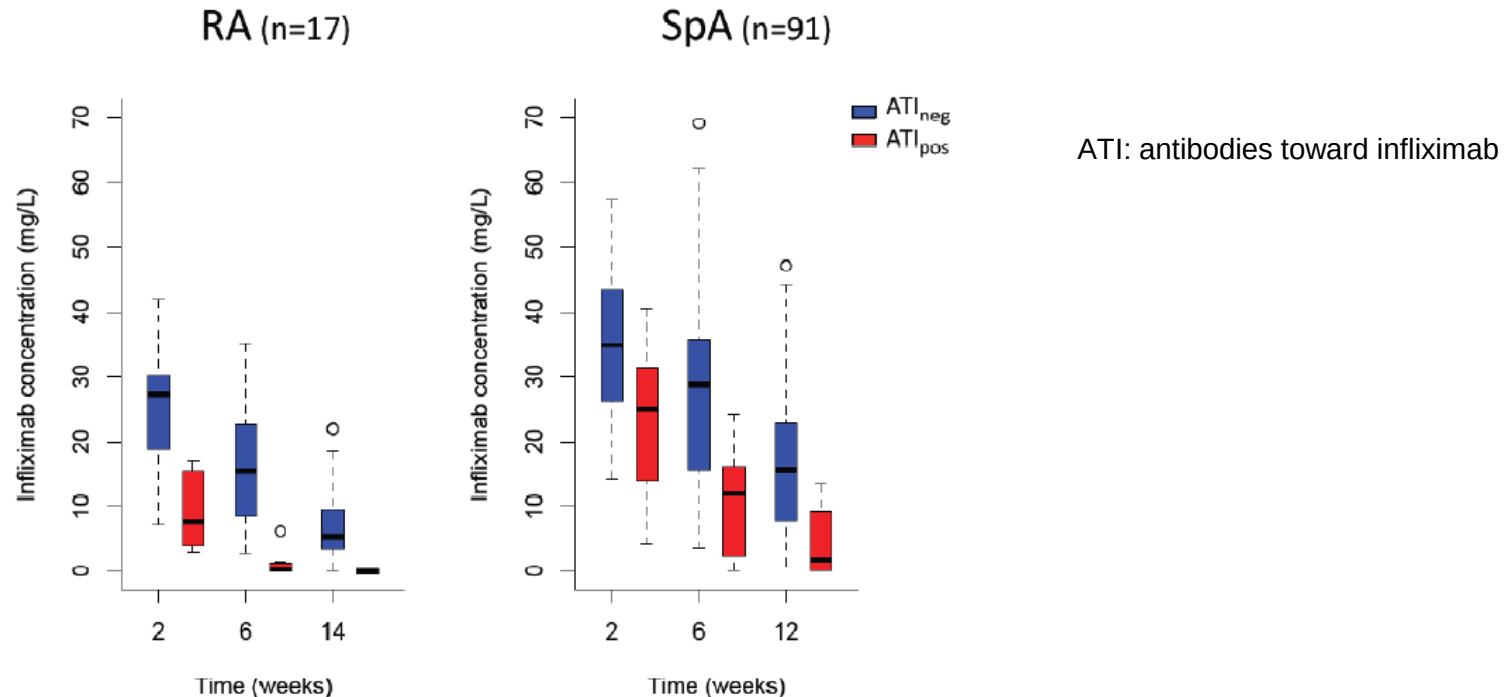


Figure 2 Infliximab concentrations at initiation in ATIpas and ATIneg patients. Box plots show the medians and interquartile ranges, and whisker plots represent the 95th percentiles. ATI: antibodies toward infliximab; ATIpas: ATI detected at least once during follow-up; ATIneg: ATI not detected; RA: rheumatoid arthritis; SpA: spondyloarthritis.

Ανοσογονικότητα – Anti-TNFs

Μελέτη αλλαγής από Infliximab σε Adalimumab, 3

Bartelds G et al. Ann Rheum Dis 2010

Σκοπός

- Να ερευνηθεί ο τρόπος με τον οποίο τα αντισώματα κατά των anti-TNFs επηρεάζουν την ανταπόκριση μετά από αλλαγή από Infliximab σε Adalimumab σε ασθενείς με ΡΑ

Μέθοδος

- 235 ασθενείς με ΡΑ έλαβαν θεραπεία με ADA για 28 εβδομάδες
- Στην έναρξη, 52 ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με INF (switchers) και 183 ήταν anti-TNF naïve
- Μετρήθηκαν το DAS28 και η παρουσία αντισωμάτων κατά INF και ADA

Αποτελέσματα

- Ανιχνεύτηκαν anti-ADA αντισώματα σε 46 ασθενείς (20%)
- Η ΔDAS28 ήταν 1.8 ± 1.4 σε ασθενείς χωρίς anti-ADA αντισώματα και 0.6 ± 1.3 σε ασθενείς με anti-ADA αντισώματα ($P < 0.0001$)

Συμπεράσματα

- Οι Switchers με anti-INF αντισώματα ανέπτυξαν συχνότερα αντισώματα κατά του ADA σε σύγκριση με τους anti-TNF naïve ασθενείς

Ανοσογονικότητα – Anti-TNFs

Μελέτη αλλαγής από Infliximab σε Adalimumab, 3

Συχνότητα anti-ADA αντισωμάτων και κλινική ανταπόκριση (ΔDAS28) μετά από 28 εβδομάδες θεραπείας με ADA

	Total population (n=235)	Anti-TNF naïve patients (n=183)	IFX switchers (n=52)	IFX switchers with anti-IFX (n=33)	IFX switchers without anti-IFX (n=19)
Anti-ADA status, n (%)	46 (20)	32 (18)	14 (27)	11 (33)	3 (16)
ΔDAS28 all	1.6±1.5	1.7±1.5	1.1±1.4	1.2±1.3	0.9±1.4
ΔDAS28 anti-ADA-	1.8±1.4*	2.0±1.4*	1.3±1.3*	1.6±1.1*	0.9±1.4 ^{NS}
ΔDAS28 anti-ADA+	0.6±1.3	0.6±1.3	0.5±1.4	0.4±1.4	0.7±1.4

* $P \leq 0.05$ compared with anti-ADA+ patients

■ Ασθενείς με anti-INF αντισώματα αναπτύσσουν συχνότερα anti-ADA αντισώματα (33%) σε σύγκριση με τους anti-TNF naïve ασθενείς (18%; $P=0.039$)

Ανοσογονικότητα – Anti-TNFs

Μελέτη αλλαγής από Infliximab σε Adalimumab, 3

Συχνότητα anti-ADA αντισωμάτων και κλινική ανταπόκριση (ΔDAS28) μετά από 28 εβδομάδες θεραπείας με ADA

	Total population (n=235)	Anti-TNF naïve patients (n=183)	IFX switchers (n=52)	IFX switchers with anti-IFX (n=33)	IFX switchers without anti-IFX (n=19)
Anti-ADA status, n (%)	46 (20)	32 (18)	14 (27)	11 (33)	3 (16)
ΔDAS28 all	1.6±1.5	1.7±1.5	1.1±1.4	1.2±1.3	0.9±1.4
ΔDAS28 anti-ADA-	1.8±1.4*	2.0±1.4*	1.3±1.3*	1.6±1.1*	0.9±1.4 ^{NS}
ΔDAS28 anti-ADA+	0.6±1.3	0.6±1.3	0.5±1.4	0.4±1.4	0.7±1.4

* $P \leq 0.05$ compared with anti-ADA+ patients

■ Η παρουσία anti-ADA abs μείωσε σημαντικά τη ΔDAS28 σε όλες τις ομάδες εκτός της ομάδας των switchers χωρίς anti-INF αντισώματα ($P \leq 0.05$)