

IMUNOGENOST ZAVIRALCEV DEJAVNIKA TUMORSKE NEKROZE ALFA: NEVARNOST ALI PRILOŽNOST NA PODROČJU ZDRAVLJENJA VNETNIH REVMATIČNIH BOLEZNI?

IMMUNOGENICITY OF TUMOUR NECROSIS FACTOR ALPHA INHIBITORS: DANGER OR OPPORTUNITY IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES?

AVTORJI / AUTHORS:

Ogrič Manca, mag. lab. biomed.¹

izr. prof. dr. Praprotnik Sonja, dr. med.¹

izr. prof. dr. Sodin-Šemrl Snežna, univ. dipl. biol.^{1,2}

doc. dr. Čučnik Saša, univ. dipl. biol., spec. med. biokem.^{1,3}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za revmatologijo,
Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

² Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko,
naravoslovje in informacijske tehnologije,
Titov trg 4, 6000 Koper

³ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
sasa.cucnik@kclj.si

POVZETEK

Področje vnetnih revmatičnih bolezni je ena od najhitreje se razvijajočih medicinskih strok. Skupna lastnost vseh bolezni, vključenih v to skupino, je neustrezen odziv imunskega sistema na telesu lastne antigene. Doktrina zdravljenja vnetnih revmatičnih bolezni se je v zadnjih letih povsem spremenila, predvsem na račun razvoja sodobnih tarčnih bioloških zdravil. Njihov glavni namen je ciljno zaviranje aktivnosti kompetentnih celic oz. njihovih proizvodov – citokinov, ki so pomembni v patogenezi vnetnih revmatičnih bolezni. Pri zdravljenju vnetnih revmatičnih bolezni uporabljamo zaviralce dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF- α), interlevkinov IL-1 in IL-6 ter molekul CD20⁺ celic B. Med njimi najpogosteje uporabljamo zaviralce TNF- α . Glavni težavi delovanja zaviralcev TNF- α sta primarna rezistenca in sekundarna odpoved. Slednja je posledica nastanka protiteles proti učinkovini, ki preprečujejo učinkovitost zdravljenja in so vzrok za nastanek neželenih učinkov.

KLJUČNE BESEDE:

biološka zdravila, imunogenost, protitelesa proti biološki učinkovini, vnetne revmatične bolezni

ABSTRACT

Inflammatory rheumatic diseases represent one of the fastest growing medical fields. The common feature of diseases, included in this group, is an inadequate immune system response to self-antigens. The treatment doctrine in the field of inflammatory rheumatic diseases has completely changed in recent years, mainly due to development of modern biological target drugs. Their main purpose is a targeted inhibition of competent cells and their products – cytokines, which play important roles in the pathogenesis of inflammatory rheumatic diseases. Biological drugs used for inflammatory rheumatic disease treatment are TNF- α , IL-1, IL-6, and CD20⁺ B-cell inhibitors. Among them, TNF- α inhibitors are the most frequently used anti-inflammatory biological drugs. The two main problems related to their use are primary and secondary treatment failures. A secondary failure is a consequence of



the presence of recipients' antibodies developed against biological drugs which cause ineffective treatment and various adverse effects.

KEY WORDS:

anti-drug antibodies, biologics, immunogenicity, inflammatory rheumatic diseases

1 VNETHNE REVMATIčNE BOLEZNI

Vnetne revmatične bolezni zajemajo širok spekter bolezenskih stanj, npr. revmatoidni artritis, spondiloartritis, vezivnotkivne bolezni in vaskulitične sindrome, ki predstavljajo veliko breme za bolnike. Skupna značilnost vseh teh bolezni je neustrezen odziv imunskega sistema na telesu lastne antigene, posledica česar so pojav in vzdrževanje vnetja ter nastanek trajnih okvar tkiv in organov (1, 2).

Revmatoidni artritis je kronična sistemska vnetna bolezen avtoimunske narave, ki prizadene predvsem sklepe in za katero trikrat pogosteje zbolevalo ženske. Njegova prevalenca je približno 1 %. Natančnih vzrokov za nastanek revmatoidnega artritisa še ne poznamo, najverjetneje je vpletenih več dejavnikov, npr. genetska predispozicija (navzočnost antigena poglavitnega kompleksa tkivne skladnosti razreda II, HLA-DR4), spolni hormoni, številni zunanji etiološki dejavniki (okužbe z virusi, bakterijami in drugimi mikroorganizmi) ter slabe življenjske navade (kajenje). Bolezensko dogajanje je vezano na vnetje sklepnih ovojnic z eksudacijo, infiltracijo vnetnih imunskih celic in bohotenje granulacijskega tkiva.

Sum na revmatoidni artritis postavimo na osnovi klinične slike ter nespecifičnih laboratorijskih kazalnikov vnetja, kot sta sedimentacija eritrocitov ter C-reaktivni protein. Klinični znak bolezni je simetrična prizadetost sklepov, ki jo lahko kasneje spremljajo tudi okvare notranjih organov in tkiv (revmatična pljuča, spremembe na srcu in očeh, nevrološka prizadetost, amiloidoza, vaskulitis ...). Potrditveno testiranje ob sumu na revmatoidni artritis vključuje določanje specifičnih protiteles v serumu, in sicer revmatoidnega faktorja (RF; protitelesa proti regiji Fc imunoglobulinov G) ter protiteles proti citruliniranemu peptidu (ACPA). Pri bolnikih, ki imajo prisoten revmatoidni faktor (80 % bolnikov), govorimo o serološko pozitivnem revmatoidnem artritisu. ACPA, ki se pojavljajo pri

60 do 70 % bolnikov, so visokospecifična za revmatoidni artritis in napovedujejo težji potek bolezni. Poleg klinične slike in laboratorijskih preiskav, so za postavitve diagnoze pomembne tudi slikovne preiskave ter ultrazvok sklepov (1, 3).

V skupino spondiloartritov uvrščamo ankilozirajoči spondilitis, psoriatični, enteropatični in reaktivni artritis ter nediiferenciran spondiloartritis. Vsem je skupna klinična slika, ki temelji na odsotnosti revmatoidnega faktorja, rentgensko opaznih sprememb ter genetskem ozadju. Etiologija bolezni ni poznana, prisotnost antigena poglavitnega kompleksa tkivne skladnosti razreda I, HLA-B27, pa je za sedaj najpomembnejši dedni dejavnik, ki dokazano vpliva na razvoj bolezni. V bolezensko dogajanje je vpleteno vnetje narastišč kit in mišičnih tetiv ter priležne kostnine, kar privede do dveh različnih kliničnih slik, in sicer vnetne hrbtna bolečina (aksialni artritis) ali prizadetosti sklepov spodnjih okončin (periferni artritis). Pri postavitvi diagnoze pa nam, razen ugotavljanja prisotnosti antigena HLA-B27, drugi laboratorijski izvidi niso v veliko pomoč (1, 3).

Med vnetne revmatične bolezni uvrščamo tudi sistemske vezivnotkivne bolezni (sistemski lupus eritematosus, anti-fosfolipidni sindrom, Sjögrenov sindrom, sistemska skleroza, polimiozitis in dermatomiozitis) ter vaskulitične sindrome (gigantocelični arteritis, nodozni poliartritis, vaskulitisi malega žilja ...) (1).

2 PRIPOROčILA ZA ZDRAVLJENJE VNETHIH REVMATIčNIH BOLEZNI

Cilj sodobnega zdravljenja vnetnih revmatičnih bolezni je njihova remisija, s čimer upočasnimo in preprečimo napredovanje okvar in ohranimo ali izboljšamo funkcije tkiv. Remisijo dosežemo z zgodnjo uvedbo sodobnega terapevtskega pristopa ter s prilagajanjem zdravljenja ocenjeni aktivnosti bolezni (1, 3). Trenutno je na voljo veliko različnih zdravil, pri čemer pa zaradi razlik v njihovi učinkovitosti in varnosti, ostaja izbira zdravljenja še vedno velik izziv za zdravnike (4). Za zdravljenje vnetnih revmatičnih bolezni uporabljamo:

- nesteroidne antirevmatike;
- glukokortikoide;
- temeljna zdravila – metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, ciklosporin in antimalarike;
- biološka zdravila (preglednica 1) (1, 3, 5).

Preglednica 1: Biološka zdravila za zdravljenje vnetnih revmatičnih bolezni (1); mAb – monoklonsko protitelo, TNF- α – dejavnik tumorske nekroze alfa.

Table 1: Biological drugs used for the treatment of inflammatory rheumatic diseases (1); mAb – monoclonal antibody, TNF- α – tumour necrosis factor alpha.

Vrsta biološkega zdravila	Zdravilo	Struktura
Zaviralci TNF-α	Etanercept	Rekombinantni fuzijski protein človeškega receptorja za TNF- α in strukturnega dela Fc človeške molekule IgG1
	Infliksimab	Himerno mišje/človeško mAb
	Adalimumab	Človeško mAb
	Golimumab	Človeško mAb
	Certolizumab pegol	Rekombinantno izdelan fragment Fab človeške molekule IgG1 z vstavljenimi variabilnimi deli mišjega mAb proti TNF- α , kovalentno povezan z dvema molekulama polietilenglikola
Zaviralci IL-6	Tocilizumab	Humanizirano mišje mAb, usmerjeno proti IL-6R
B-celični zaviralci	Rituksimab	Himerno mišje/človeško mAb, usmerjeno proti molekulam CD20
Zaviralci T-celične kostimulacije	Abatacept	Strukturna enota Fc težke verige človeškega IgG1, povezana z izvencelično domeno inhibitorne molekule CTLA-4

Registrirane indikacije za zdravljenje z biološkimi zdravili so: revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, enteropatski artritis, sistemski lupus eritematozus, od nedavnega pa tudi pozitivni vaskulitisi malega žilja (ANCA). Izjemoma lahko tovrstna zdravila uporabljamo tudi za indikacije, za katere niso registrirana, npr. pri neodzivnih oblikah bolezni na temeljna zdravila (vse druge vnetne revmatične bolezni) (2).

3 ZAVIRALCI DELOVANJA TNF- α

Dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- α) ima pomembno vlogo v patogenezi vnetnih bolezni in je najpomembnejši citokin, ki spodbuja vnetje. Bolniki z vnetnimi revmatičnimi boleznimi imajo v sklepnih tekočinah velike koncentracije TNF- α . Zaviralci TNF- α so večinoma monoklonska protitelesa, ki se s fragmentom Fab vežejo na topni in membransko vezani TNF- α , ki je izražen na številnih imunskih celicah. Zaviralci TNF- α z neposredno vezavo na topni TNF- α blokirajo njegovo delovanje in zavrejo njegovo interakcijo s

specifičnimi receptorji (TNFRSF1A/p55 in TNFRSF1B/p75) ter s tem inducirajo apoptozo vnetnih mononuklearnih imunskih celic. Vežava zaviralcev TNF- α na membransko vezani TNF- α povzroči spodbujanje s protitelesi (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) in s komplementom posredovano citotoksičnost (CDC, *complement-dependent cytotoxicity*). V številne imunske funkcije je vpleten tudi konstantni del Fc, ki preko vezave na receptor za Fc na številnih imunskih celicah inducira signaliziranje, ki vodi v apoptozo. Zaviralci TNF- α zmanjšajo tako lokalno kot sistemsko delovanje TNF- α , rezultat tega pa je zmanjšanje oz. kontrola vnetja ter remisija bolezni (6-9).

4 IMUNOGENOST ZAVIRALCEV TNF- α

Zdravljenje z zaviralci delovanja TNF- α predstavlja velik izziv za zdravnike, saj, poleg neželenih učinkov, naletimo tudi na njihovo neučinkovitost pri približno 50 % bolnikov. Poglavitna problema pri uporabi bioloških zdravil proti TNF- α sta njihova

Preglednica 2: Dejavniki, ki vplivajo na imunogenost bioloških zdravil (12, 14).

Table 2: Factors affecting immunogenicity of biological drugs (12, 14).

Povezani z zdravljenjem	Povezani z zdravilom	Povezani z bolnikom
Odmerek in trajanje zdravljenja Način dajanja zdravila Menjava zdravil Sočasna izpostavljenost drugim zdravilom	Sekvenčne modifikacije humanega proteina Glikozilacija ali druge posttranslacijske modifikacije Kontaminanti oziroma s produktom povezane nečistote Razmere shranjevanja in rokovanja	Genetska predispozicija Spremljajoče bolezni Imunski status

primarna rezistenca in sekundarna odpoved (10). Na primarno rezistenco sumimo pri bolnikih, ki ne kažejo izboljšanja kliničnih znakov oziroma simptomov med začetnim zdravljenjem. V različnih raziskavah so dokazali, da tretjina bolnikov, zdravljenih z zaviralci TNF- α , razvije primarno rezistenco (2). Sekundarna odpoved nastane po tem, ko je že opazen začetni odziv na zdravljenje. Glavni vzrok za njen nastanek je imunogenost bioloških zdravil, ki predstavlja neželeni učinek, in se lahko pojavi kljub temu, da za njihovo izdelavo uporabimo izključno človeško nukleotidno oz. aminokislinsko zaporedje. Najverjetneje se lahko med izdelavo, formulacijo, transportom ali shranjevanjem tovrstnih zdravil poruši nativna oblika proteinov, kar povzroči njihovo imunogenost. Zato začnejo v prejemniku nastajati specifična protitelesa proti učinkovini (ADA, *anti-drug antibody*), ki izničijo delovanje biološkega zdravila (11). Tvorba specifičnih protiteles vodi v zmanjšanje učinkovitosti zdravila in v izgubo odziva na zdravljenje, kar se zgodi kar pri 50 % pacientov. Pri tem pa govorimo le o oceni pojavnosti, saj prisotnosti specifičnih protiteles ne določamo rutinsko pri vsakem neuspešnem zdravljenju oz. pojavu neželenih učinkov. Na imunogenost bioloških zdravil vplivajo različni dejavniki, predstavljeni v preglednici 2 (12). Sočasno jemanje temeljnih zdravil zmanjša imunogenost bioloških zdravil, mehanizmov tega vpliva pa ne poznamo (13).

5 NEVARNOST – NEŽELENI UČINKI

Za zaviralce TNF- α so na začetku menili, da skoraj nimajo resnih neželenih učinkov, ki pa so se začeli pojavljati ob pogostejši uporabi. Najpogostejši neželeni učinki se pojavljajo lokalno na mestu vboda ali infuzije. Zaviralci TNF- α povečajo tveganje za okužbe, predvsem za pojav tuberkuloze. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki se zdravijo z

zaviralci TNF- α , opažajo pogostejši razvoj nemelanomskega kožnega raka. Pri bolnikih lahko pride tudi do poslabšanja prej že umirjene multiple skleroze. Med zdravljenjem se lahko tvorijo številna protitelesa, ki pa niso usmerjena samo proti zaviralcem TNF- α . Pogosta so avtoprotitelesa, npr. proti jedrnim antigenom (ANA, *anti-nuclear antibodies*) in proti dvoverižni DNA, katerih pomen še ni pojasnjen (3).

Večina neželenih učinkov je posledica tvorbe imunskih kompleksov med biološko učinkovino in specifičnimi protitelesi proti učinkovini. Nastajajo lahko manjši imunski kompleksi, med eno molekulo biološke učinkovine in eno molekulo specifičnega protitelesa, kot tudi večji, sestavljeni iz več povezanih molekul bioloških učinkovin in več molekul specifičnih protiteles. Imunski kompleksi vplivajo tako na mehanizme pridobljene kot prirojene imunosti (15).

Primarno vlogo v nastanku neželenih učinkov imunskih kompleksov imajo receptorji Fc γ , ki so izražani na številnih celicah v hematopoetskem sistemu. Imunski kompleksi se vežejo na nizkoafinitetne receptorje ter sprožijo tvorbo številnih topnih vnetnih mediatorjev in kemotaktičnih kemokinov. Slednji sprožijo aktivacijo endotelija in poškodbe tkiv. Prav tako je pomembna tudi aktivacija komplemента po klasični poti, preko vezave C1q na domeno CH2 molekule IgG, kar sproži vrsto encimskih in proteolitičnih reakcij (15).

6 PRILOŽNOST – KLINIČNI POMEN UGOTAVLJANJA KONCENTRACIJ ZAVIRALCEV TNF- α TER PROTITELES PROTI NJIM V KRVI

Z znanimi koncentracijami biološke učinkovine in specifičnih protiteles proti učinkovini v krvi bolnika lahko s prilagoditvijo

zdravljenja že na začetku povečamo terapevtsko varnost, učinkovitost in racionalnost. Koncentracije biološke učinkovine zelo nihajo tako med posamezniki kot tudi pri posameznikih v različnih obdobjih. Pojavnost specifičnih protiteles se glede na ugotovitve različnih raziskav zelo razlikuje, kar je najverjetneje posledica razlik v testiranih populacijah bolnikov. Do razlik prihaja tudi na račun različnih detekcijskih metod, ki jih uporabljamo za ugotavljanje specifičnih protiteles, saj imamo opraviti s pomakanjem standardiziranih metod. Razlike v koncentracijah biološke učinkovine in specifičnih protiteles pa niso samo posledica odmerka zdravila ali intervala njegovega odmerjanja, ampak tudi lastnosti samih bolnikov (spol, starost, teža, aktivnost bolezni, pridružene bolezni, podporna zdravila in stanje imunskega sistema). Zato moramo za ugotavljanje omejenih koncentracij uporabljati le metode, ki so dovolj natančne in zanesljive, saj na osnovi njihovih rezultatov bolnikom prilagajamo zdravljenje (10, 16, 17).

Informacije o koncentracijah bioloških učinkovin in specifičnih protiteles lahko zdravniku pomagajo v naslednjih primerih:

- **Bolnik z majhnimi koncentracijami biološke učinkovine, brez prisotnosti specifičnih protiteles.** Razlog za tako stanje je lahko spremenjena farmakokinetika zaradi zmanjšane biološke uporabnosti (npr. lokalno injiciranje) in/ali zmanjšan razpolovni čas v krvi (npr. velika poraba učinkovine pri visoki aktivnosti bolezni). Zdravnik lahko pri takem bolniku na začetku zdravljenja poveča odmerek biološkega zdravila ali skrajša interval odmerjanja (10, 18).
- **Bolnik z zadostnimi količinami biološke učinkovine, brez prisotnosti specifičnih protiteles.** V primerih, kjer ni opaznega zmanjšanja aktivnosti bolezni, povečan odmerek ali skrajšan interval odmerjanja ne bi učinkovala. Predvidevajo, da TNF- α v tem primeru ne igra ključne vloge v patogenezi bolezni, saj gre najverjetneje za primarno rezistenco na zdravilo. Zamenjava zdravila znotraj skupine zaviralcev TNF- α ne bi učinkovala, zato priporočajo zamenjavo skupine protivnetnih bioloških zdravil. Kadar pa gre za bolnika z zmanjšano aktivnostjo bolezni, dobi zdravnik na ta način informacijo o njegovem učinkovitem zdravljenju (10, 18).
- **Bolnik z majhnimi koncentracijami biološke učinkovine, s prisotnimi specifičnimi protitelesi.** Specifična protitelesa v krvi z vezavo na biološko učinkovino preprečijo, da bi ta vstopila v kri (lokalno injiciranje) in/ali

njen vstop v vnetišče in/ali njeno vezavo na TNF- α . Zdravnik lahko v primeru, ko ni izboljšanja aktivnosti bolezni, bolniku zamenja zdravilo znotraj skupine zaviralcev TNF- α (18).

- **Bolnik z velikimi koncentracijami biološke učinkovine in specifičnih protiteles.** V takšnem primeru je potrebno preveriti pravilnost določitve biološke učinkovine in specifičnih protiteles v laboratoriju (18).

Nekateri zdravniki zagovarjajo izključno ugotavljanje koncentracije biološke učinkovine, in sicer zato, ker so specifična protitelesa pravzaprav pokazatelj njenih subterapevtskih ali nedoločljivih koncentracij v krvi bolnika. Obstajajo pa seveda še drugi razlogi za nizke ravni biološke učinkovine, npr. nepravilno shranjevanje bioloških zdravil ali njihovo časovno neustrezno injiciranje, ko si jih bolniki aplicirajo sami. V drugem primeru je težava v časovno neustreznih odvzemih vzorca krvi. Kadar imamo informacijo o majhnih koncentracijah učinkovine, povečamo odmerek zdravila, vendar pa se, ko so prisotna specifična protitelesa, njena koncentracija v krvi ne zvečuje, zato zdravljenje postane neučinkovito, poleg tega pa se posledično poveča tudi možnost pojavljanja neželenih učinkov (10).

Ugotavljanje koncentracij bioloških učinkovin in specifičnih protiteles v krvi predstavlja velik izziv za laboratorijsko medicino. V ta namen lahko uporabimo širok spekter metod. Najpogosteje uporabljamo za detekcijo biološke učinkovine različne encimsko imunske in funkcijske metode (RGA, *reporter gene assay*), medtem ko za detekcijo specifičnih protiteles poleg teh metod uporabljamo še radioimunsko metodo in t. i. *antigen binding test*. Metode se med seboj razlikujejo glede na občutljivost ter specifičnost, kar je vzrok za pogosto neprimerljivost rezultatov. Največja težava metoda, ki jih uporabljamo za zaznavanje in določanje specifičnih protiteles, je nezmožnost njihove detekcije ob sočasni prisotnosti učinkovine v krvnem vzorcu. Protitelesa se namreč vežejo na molekule biološke učinkovine, pri čemer se tvorijo imunski kompleksi, rezultat testiranja pa je napačen, saj podaja le koncentracijo prostih specifičnih protiteles in ne vseh, ki so dejansko prisotna. V takih primerih lahko uporabimo različne metode, s pomočjo katerih lahko v vzorcih pred analizo razbijemo imunske komplekse. Razbitje kompleksov lahko temelji na temperaturni ali kislinski ločbi (19-25).

Poleg prisotnosti specifičnih protiteles pa nas zanima tudi, ali gre za nevtralizacijska specifična protitelesa. Protitelesa



so lahko specifična za različne epitope molekule in jih razvrstimo v dve skupini, nevtralizacijska in nenevtralizacijska. Nevtralizacijska protitelesa se vežejo na aktivno mesto domene Fab zaviralca TNF- α in s tem nevtralizirajo učinek zdravila (antiidiotipska protitelesa). Lahko pa se vežejo na druge dele fragmenta Fab, ki niso vpleteni v vezavo TNF- α in jih z vezavo ne nevtralizirajo, imajo pa vpliv na očistek zaviralca TNF- α (antialotipska protitelesa) in prav tako vplivajo na izid zdravljenja. Edina metoda, s katero določimo nevtralizacijska protitelesa, je funkcijska metoda RGA (19, 20). Najprimernejši čas za odvzem krvnih vzorcev za ugotavljanje nivojev specifičnih protiteles je v obdobju minimalne koncentracije učinkovine v stacionarni fazi zdravljenja, to pa je vedno pred injiciranjem vsakega naslednjega odmerka zdravila. Takrat je koncentracija biološke učinkovine v krvi najmanjša, s tem pa je najmanjša tudi verjetnost za nastanek imunskih kompleksov s prisotnimi specifičnimi protitelesi (26).

7 BIOLOŠKO PODOBNA ZDRAVILA

Na področju bioloških zdravil ne govorimo o generičnih, ampak o biološko podobnih zdravilih. Zaradi njihove kompleksne sestave in zahtevnega načina proizvodnje je nemogoče izdelati povsem identično biološko zdravilo. Med postopkom registracije morajo zato proizvajalci biološko podobnemu zdravilu dokazati primerljivost in varnost (14). V skupini bioloških zdravil zaviralcev TNF- α je že v uporabi infliksimabu biološko podobno zdravilo. Oba imata dokazano primerljivo učinkovitost in imunogenost (27, 28).

8 SKLEP

Pri več kot polovici bolnikov, ki jih zdravimo z zaviralci TNF- α , zdravljenje ni učinkovito. Del teh bolnikov se na zdravljenje dejansko ne odziva, del pa jih razvije sekundarno odpornost. Zato je pred zdravniki velik izziv, kako določiti optimalen način zdravljenja z biološkimi zdravili, v kombinaciji z drugimi zdravili. Bolniku prijazna medicina pomeni posamezniku prilagojeno zdravljenje, katerega cilj je določitev najustreznejšega zdravljenja za vsakega bol-

nika. Tak pristop se na področju bioloških zaviralcev delovanja TNF- α še ni uveljavil. Presenetljivo je dejstvo, da še vedno ni smernic, kako ravnati s skoraj polovico bolnikov, pri katerih tovrstno zdravljenje ni učinkovito. Trenutno se pri zdravljenju zanašamo na spremembe v klinični sliki poteka bolezni oziroma aktivnosti bolezni ter na pojav neželenih učinkov. Tak pristop, ki temelji na odnosu »preskušanje/odziv«, pa še zdaleč ni racionalen. Še pomembnejša kot racionalnost je v tem primeru nastajanje ireverzibilnih poškodb tkiv pri tistih bolnikih, ki še čakajo na ustrezno in učinkovito zdravljenje (16). Z ugotavljanjem koncentracij bioloških učinkovin ter specifičnih protiteles bi nedvomno pridobili zelo koristne informacije. Zato je pred strokovnjaki laboratorijske medicine zahtevna naloga vpeljave natančnih in zanesljivih metod, ki bi zagotavljale pravilne rezultate, na osnovi katerih bi nato lahko pri vsakemu bolniku kar najbolj prilagodili zdravljenje z biološkimi zdravili in s tem dosegli največjo možno učinkovitost in varnost. Tako bi preprečili pojav neželenih učinkov, primarnih in sekundarnih neodzivnosti ter omogočili zaznavanje specifičnih protiteles še pred pojavom morebitnih kliničnih zapletov.

9 LITERATURA

1. Tomšič M, Praprotnik S. Revmatске bolezni. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M. *Interna Medicina. Slovensko medicinsko društvo*; 2011: 1395-1527.
2. Furst DE, Keystone EC, Braun J et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 Suppl 2: i2-45.
3. Tomšič M, Praprotnik S. *Revmatološki priročnik za družinske zdravnike*. 4th ed. Ljubljana: Revma.net; 2012.
4. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update*. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 492-509.
5. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 3-5.
6. Anderson DL. A new age in Rheumatoid Arthritis Treatment. *Am J Nurs* 2004; 104(2): 60-68.
7. Obermajer N, Premzl A, Kos J. Terapevtska monoklonska protitelesa. In: Štrukelj B, Kos J. *Biološka zdravila: od gena do učinkovine*. Slovensko farmacevtsko društvo; 2007: 532-578.
8. Grell M, Douni E, Wajant H et al. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell* 1995; 83(5): 793-802.
9. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117(2): 244-279.

10. Bendtzen K. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha Biotherapies: I. Individualized Medicine Based on Immunopharmacological Evidence. *Front Immunol* 2015; 6: 152.
11. Descotes J, Gouraud A. Clinical immunotoxicity of therapeutic proteins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4(12): 1537-1549.
12. Jani M, Barton A, Warren RB et al. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(2): 213-222.
13. Krieckaert CL, Bartelds GM, Lems WF et al. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(5): 217.
14. Štrukelj B. Razvoj, delitev in vloga bioloških zdravil. In: Štrukelj B, Kos J. *Biološka zdravila: od gena do učinkovine*. Slovensko farmacevtsko društvo; 2007: 4-24.
15. Krishna M, Nadler SG. Immunogenicity to Biotherapeutics - The Role of Anti-drug Immune Complexes. *Front Immunol* 2016; 7: 21.
16. Bendtzen K. Anti-TNF-alpha biotherapies: perspectives for evidence-based personalized medicine. *Immunotherapy* 2012; 4(11): 1167-1179.
17. Bendtzen K. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha Biotherapies: II. Clinical Relevance of Methods Used for Anti-Drug Antibody Detection. *Front Immunol* 2015; 6.
18. Bendtzen K, Ainsworth M, Steenholdt C et al. Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(7): 774-781.
19. Keiserman M, Codreanu C, Handa R et al. The effect of antidrug antibodies on the sustainable efficacy of biologic therapies in rheumatoid arthritis: practical consequences. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10(8): 1049-1057.
20. Lallemand C, Kavrochorianou N, Steenholdt C et al. Reporter gene assay for the quantification of the activity and neutralizing antibody response to TNFalpha antagonists. *J Immunol Methods* 2011; 373(1-2): 229-239.
21. Wang SL, Hauenstein S, Ohrmund L et al. Monitoring of adalimumab and antibodies-to-adalimumab levels in patient serum by the homogeneous mobility shift assay. *J Pharm Biomed Anal* 2013; 78-79: 39-44.
22. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(3): 513-518.
23. van Schouwenburg PA, Bartelds GM, Hart MH et al. A novel method for the detection of antibodies to adalimumab in the presence of drug reveals "hidden" immunogenicity in rheumatoid arthritis patients. *J Immunol Methods* 2010; 362(1-2): 82-88.
24. Desvignes C, Edupuganti SR, Darrouzain F et al. Development and validation of an enzyme-linked immunosorbent assay to measure adalimumab concentration. *Bioanalysis* 2015; 7(10): 1253-1260.
25. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(11): 1739-1745.
26. Hart MH, de Vrieze H, Wouters D et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J Immunol Methods* 2011; 372(1-2): 196-203.
27. Lambert J, Wyand M, Lassen C et al. Bioavailability, safety and immunogenicity of biosimilar infliximab (BOW015) compared to reference infliximab. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54(4): 315-322.
28. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther* 2015; 18(1): 82.

