

Tumornekrózis-faktor-alfa-gátlás: nemkívánatos klinikai következmények, a biztonságosság kérdése

MÚZES Györgyi

TUMOR NECROSIS FACTOR- α BLOCKADE: ADVERSE CLINICAL CONSEQUENCES AND SAFETY ISSUES

A pleiotrop citokin tumornekrózis-faktor (TNF)-alfa számos immunmediált (részben autoimmun) idült gyulladásos betegség patogenezisében alapvető szerepet játszik, így antagonizálása komoly előrelépést jelentett a kórképek kezelésében. A TNF-antagonisták általában biztonságosak és jól tolerálhatók, a haszon/kockázat hányados egyértelműen kedvező. A TNF-alfa-blokkoló monoklonális antitestek és a szolúbilisreceptor-készítmények lehetséges nemkívánatos következményei hatásmechanismusuk alapján osztályspecifikus, valamint egyedi, molekulaszpecifikus mellékhatások lehetnek. Az immunoglobulinok potenciálisan immunogének, anti-(Ig)-antitest immunválaszt indukálhatnak, amelyvel összefüggésben csökkenhet vagy megszűnhet a biológiai terápia hatásossága, a szerez szemben rezisztencia és intolerancia alakulhat ki, másrészt egyéb kedvezőtlen klinikai következmények is előtérbe kerülhetnek. A TNF-gátlók immunogenitása elsősorban hetero(xeno)-, allo(izo)- vagy idiotípus antigén természetük függvénye. A teljesen humán monoklonális antitestek kifejlesztésével egyértelműen tolerálhatóbb gyógyszerkészítmények kerültek forgalomba.

The pleiotropic cytokine tumor necrosis factor (TNF)- α seems to be fundamentally involved in the pathogenesis of a variety of immune-mediated (partly autoimmune) chronic inflammatory disorders; therefore, its blockade has allowed a remarkable advance in treatment strategies. Safety and tolerability profile of TNF-antagonists is generally favorable, their overall risk/benefit ratio is definitely positive. Possible adverse consequences related to TNF- α blocking monoclonal antibodies and soluble receptors can be classified as class-specific side effects that are related to their mode of action, and individual, molecule-specific effects. Immunogenic potential of immunoglobulins (Ig) eliciting an anti-(Ig-) antibody immune response may reduce or eliminate their therapeutic benefit, increase the risk of resistance or intolerance to biologic agents, and also lead to other adverse clinical effects. The immunogenicity profile of TNF-antagonists is mainly related to their hetero(xeno-), allo-(iso-)genetic or idiotypic antigen character. By means of generating fully human monoclonal antibodies, more tolerable drugs could be introduced into clinical practice.

TNF-alfa-gátlás, TNF-antagonisták, molekulaszpecifikus mellékhatások, immunogenitás

TNF- α -blockade, TNF-antagonists, molecule-specific side effects, immunogenicity

dr. MÚZES Györgyi (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belklinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine, 2nd Department of Medicine; H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. E-mail: muzes@bel2.sote.hu

Érkezett: 2009. április 24.

Elfogadva: 2009. május 12.

Számos immunmediált (részben autoimmun háttérű) idült gyulladásos betegség, így a reumatoid arthritis (RA), a szeronegatív (spondyl)arthritisek, mint a spondylitis ankylopoetica (AS), a juvenilis chronicus arthritis (JCA) és az arthritis psoriatica (PsA), a gyulladásos bőrbetegségek közül a psoriasis (Ps) és a gyulladásos bélbetegségek [Crohn-betegség (CD), colitis ulcerosa (UC)] kialakulásában meghatározó a pleiotrop hatásprofilú citokin, a tumornekrózis-

faktor (TNF) -alfa szerepe. A kórképek (remisszióindukciós és fenntartó) kezelésében lényegi előrelépést jelentett a biológiai választ módosító, a patomechanizmusba szelektíven beavatkozó terápiás megoldás kifejlesztése, a TNF-alfa antagonizálása (1, 2). Az első TNF-ellenes antitest mint gyógyszer klinikai gyakorlatba történt bevezetése (1998) óta már 1 000 000 felett van azoknak a száma, akik valamilyen TNF-gátló terápiaiban részesültek.

Génmanipulációs technikákkal az egéredetű monoklonális antitestek kiméra és humanizált változatát hozták létre.

Az antitest-termelés, főleg az immunglobulin (Ig) molekulák tisztasága és specifikussága terén, a klinikai és a laboratóriumi gyakorlatban egyaránt áttörést jelentett a hybridoma technológia. A közelmúlt molekuláris biológiai módszerei, a bakteriofág felszínén expresszált, komplementer-DNS-rendszerek által kódolt nehéz és könnyű Ig-láncok még antigén-specifikusabb és nagyobb affinitású monoklonális antitesteket eredményeztek. Génmanipulációs technikákkal az egéredetű monoklonális antitestek kiméra és humanizált változatát hozták létre, míg transzgen egértörzsekben teljesen humán antitestek megalkotása is lehetővé vált. (Az első humán antitest, az adalimumab 2002-ben került forgalomba. A vegyületek „-ximab” végződése mindig kiméra antitestet, a „-zumab” toldalék a humanizált, míg a „-mumab” a teljesen humán változatot jelöli.) A monoklonális antitest további technikai fejlődésének gátját talán csak rendkívüli költségigénye jelentheti, hiszen fejlesztésére már eddig is körülbelül 1 billió(!) amerikai dollárt fordítottak (3).

TNF-alfa-termelés és -funkció

A TNF-alfa molekula II. típusú transzmembrán protein. Homotrimer, azaz három, egyenként 17 kDa molekulatömegű alegységből épül fel. Hatását membránhoz kötött formában (mTNF), vagy mint a preformált 26 kD mTNF-ből enzimatikusan (a mátrixmetalloproteináz TNF-alfa-konvertáló enzim-TACE által) hasított szolúbilis molekula (sTNF) fejt ki. Az s/mTNF-alfa pleiotrop biológiai hatásaihoz nélkülözhetetlen a megfelelő membránreceptor. A két TNF-receptor (TNFR1: p55/CD120a, TNFR2: p75/CD120b), hasonlóan a ligandhoz, preformált membránhoz kötött, valamint az extracelluláris domének lehasításával szekretált formában (sTNFR1, sTNFR2) létezik, szintén multivalens trimer struktúrával. A TNFR1 a legtöbb szöveteleség sejtjein konstitutív módon expresszálódik, a TNF kulcsmediátora, míg a TNFR2-t (induktív módon) főleg az endothel- és az immunkompetens sejtek jelenítik meg. Az mTNF ligandként és receptorként is funkcionálhat. Az sTNF döntően a TNFR1-hez, míg az mTNF a TNFR2-höz kötődik. A TNFR1 aktivációja alternatív módon proinflammatorikus (az NF- κ B1 indukciójával) vagy (a kaspázenszisztém révén) apoptózist előidéző hatásokat közvetít, és mindkét esetben szövethárosodást eredményez. A TNFR2 is közvetíthet citotoxikus szignált, de a regenerációt, proliferációt és az angiogenezist is elősegíti. A hatásprofil funkcionális dualizmusa a szöveti regeneráció/destrukció merőben ellentétes folyamatait jelenti (4). A TNF a szervezeti antimikrobás védekezés, az immunsurveillancia egyik lényegi eleme. (Őrszemcitokin, a gyulladással kapcsolatos elsődleges trigger.) Részt vesz a sejtek túlélésének szabályozásában, a sejthomeosztázis fenntartásában. Pro-

A KÖZLEMÉNYBEN EMLÍTETT HATÓANYAGOKAT TARTALMAZÓ, MAGYARORSZÁGON FORGALOMBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEK

Infliximab: Remicade
Etanercept: Enbrel
Adalimumab: Humira

A szerkesztőség összeállítása. Forrás: www.pharmindex.hu

inflammatorikus és immunmoduláló aktivitásai alapján viszont számos kórállapot (például szepszis, cachexia, autoimmun gyulladásos kórképek) patomechanizmusában is szerepet játszik. Hatásai a citokin aktuális (lokális/szisztémás) koncentrációjának és a stimuláció tartamának függvényében alakulnak, másrészt genetikai háttérűek, a kódoló gén polimorfizmusának következményei. A körülbelül 3 kB-nyi, négy exont tartalmazó gén (TNFA) a 6. kromoszóma rövid karján (p21.3) az MHC III. régióban, a HLA-B és a HLA-DR locusok között helyezkedik el. Patogenetikai szempontból elsősorban a TNFA-308G/A, -238G/A promotor polimorfizmusait (SNP) vélik kiemelt jelentőségűnek. A ritkább -308 TNFA2(A) allél többnyire fokozott spontán és stimulált TNF-termeléssel társul (és a betegségek prognózisa is általában rosszabb), és szignifikánsan gyakrabban jár együtt egyéb, autoimmun kórképekre jellemző haplotípusokkal, mint a HLA-A1-B8, -DR3, -DQ2 (5).

TNF-blokkoló antitest- és szolúbilisreceptor-készítmények

Az immunpatológiai háttérű idült gyulladásos kórképek kezelésében közel sem egységes a TNF-blokkoló molekulák klinikai hatékonysága. A betegek körülbelül egyharmada – bármely, az indikációkban szereplő betegségcsoportról legyen is szó – egyáltalán nem reagál a célzott kezelés(ek)re (genuin rezisztencia?), máskor valamelyik szerrel szemben nonreszponderré, esetleg intoleránssá válik, ám egy másik hatóanyagú készítmény újra kedvezően befolyásolhatja az állapotát (6). A terápiás válaszok különbözősége, a limitált klinikai hasznosság elméletileg az egyes vegyületek változatos farmakokinetikai tulajdonságaira, szöveti penetrációs képességére, immunogén sajátosságaira, valamint a celluláris hatások különbségeire vezethető vissza. Másrészt nem elhanyagolható a betegségintéző eltérő patomechanizmusa, illetve hogy heterogén betegpopulációt feltételezve – főként a TNF-alfa szerepét illetően – további, egyedi variánsok is létezhetnek.

Napjainkban a következő gyógyszerkészítmények (4, 6) a legismertebbek:

– *Infliximab*: kiméra (humán/murin) bivalens IgG1-kappa monoklonális anti-TNF-alfa-antitest. Az Ig-molekula konstans régiója humán (75%), míg a va-

riabilis fragmens (Fv) egér- (25%) eredetű. *Regisztrált indikációk* (USA-FDA/EU-EMEA): RA, AS, PsA, Ps, CD, UC.

– *Etanercept*: rekombináns humán dimer fúziós szolúbilis TNF-receptor. Az IgG₁ „kapocs” és CH2/CH3 fragmenseihez két rekombináns humán szolúbilis TNF-receptor (sTNFR2, p75/CD120b) extracelluláris doménje kötődik. *Regisztrált indikációk* (USA/EU): RA, JCA, AS, PsA, Ps.

– *Adalimumab*: humán bivalens IgG1-kappa monoklonális anti-TNF-alfa-antitest. *Regisztrált indikációk* (USA): RA, AS, PsA, CD, (EU): az előzőek+Ps.

– *Certolizumab pegol*: humanizált (95%-ban humán) IgG₄ monoklonális anti-TNF-alfa-antitest-részlet, pegilált (polietilén-glikolált) monovalens Fab fragmentummal, amely – a hipervariabilis CDR-t érintően – 5%-ban murineredetű. *Indikációk*: (USA): CD, *fázisvizsgálatok*: RA.

– *CDP-571*: humanizált IgG₄ monoklonális anti-TNF-alfa-antitest. A molekula 95%-ban humán, 5%-ban (hipervariabilis CDR) murin eredetű. *Fázisvizsgálatok*: CD, RA, UC.

– *Golimumab*: humán bivalens IgG₁ monoklonális anti-TNF-alfa-antitest. *Fázisvizsgálatok*: RA, AS, PsA, CD, UC.

– *Onercept* (Serono): rekombináns humán szolúbilis TNF-receptor (sTNFR1, p55/CD120a). *Fázisvizsgálatok*: CD, RA.

– *Pegsunercept*: rekombináns humán szolúbilis TNF-receptor (sTNFR1, p55/CD120a), az N-terminális végén pegilált (polietilén-glikolált). *Fázisvizsgálatok*: RA.

A TNF-blokád az említett regisztrált indikációs területek mellett egyéb kórképek kezelésében is hatásosnak bizonyul. Így súlyos idült asthma bronchiale, szisztémás vasculitisek (Wegener-granulomatosis, Churg–Strauss-szindróma, óriássejtes arteritis, Takayasu-arteritis, polyarteritis nodosa, Behcet-szindróma, Kawasaki-beteg-

ség), endogén uveitisek, sarcoidosis, illetve a graft versus host (GVH) -betegség némely esetében is sikerrel alkalmazták (2, 3, 7).

Farmakokinetika

A vizsgálható paraméterek definiálásakor lényeges a gyógyszer bejuttatásának módja, amely az infliximabnál (IFX) intravénásan, míg az adalimumab (ADA), a certolizumab pegol, az etanercept (ETA) és a golimumab esetében subcutan valósul meg. Az alkalmazási előiratokban javasolt szokásos adagolás (dózis/intervallum) mellett a gyógyszerek alapvető farmakokinetikai jellemzőit az 1. táblázat összegzi (4).

A TNF-alfa-blokád immunológiai háttérmechanizmusai

Általánosságban a TNF-alfa-ellenes antitestek és a szolúbilis TNF-receptor-fehérjék a TNF-alfa-aktivitás direkt neutralizálására képesek részint a receptorligand kötődés gátlása, illetőleg az s/mTNF-alfa közömbösítése révén. Adott gyógyszerek esetében az sTNF-et érintő kinetikai paramétereket (asszociációs/disszociációs ráta, számított intrinszik kötési affinitás=disszociációs konstans) a 2. táblázat foglalja össze. Az IFX, az ADA és az ETA a transzfektált mTNF-hez is nagy affinitással (K_D : $4,5-4,8 \times 10^{-10}$ M) kapcsolódik, de a K_D egy nagyságrenddel eltér az sTNF-nél számítottaktól (8, 9). Az egyes gyógyszer-molekulák s/mTNF intrinszik kötési tulajdonságaiban megmutatkozó, nem érdemi különbségek önmagukban nem magyarázzák a klinikai hatások lehetséges eltéréseit.

Az antitestek természetes receptorai az FcγR-ok:

1. TÁBLÁZAT

TNF-antagonisták farmakokinetikai jellemzői

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
Felezési idő ($t_{1/2}$) (nap)	8-10	4	10-20
Szérum-csúcskoncentráció (C_{max}) ($\mu\text{g/mL}$)	118	~1,1	~4,7
Clearance-ráta (C_l) (mL/h)	11	~72	12
Steady-state megoszlási térfogat (V_{SS}) (L)	~4,3	8,0	4,7–6,0

2. TÁBLÁZAT

TNF-antagonisták sTNF-re vonatkozó kötési paraméterei

	Adalimumab	Infliximab	Etanercept
Asszociációs ráta (K_{on}) ($M^{-1} s^{-1}$)	$1,69 \times 10^6$	$2,4 \times 10^6$	$5,64 \times 10^6$
Disszociációs ráta (K_{off}) (s^{-1})	$4,71 \times 10^{-5}$	$6,65 \times 10^{-5}$	$6,66 \times 10^{-5}$
Disszociációs konstans (K_D) (M)	$3,04 \times 10^{-11}$	$2,73 \times 10^{-11}$	$1,18 \times 10^{-11}$

típustól függően aktiváló- és gátlóhatásokat közvetíthetnek. A nagy affinitású FcγRI-t (CD64) főként a mononukleáris fagocytakapacitású sejtek jelenítik meg, számtalan hatást közvetítve (mint phagocytosis, respiratory/cytokin burst). A receptorhoz az (IgG1-izotípusú) IFX, ADA, golimumab és ETA

Az immunpatológiai háttérű idült gyulladásos kórképek kezelésében közel sem egységes a TNF-blokkoló molekulák klinikai hatékonysága.

egyaránt kötődik. Az NK-sejteken az FcγRIIIa (CD16) főleg az ADCC közvetítéséért felelős: in vitro az IFX és az ADA közel azonos aktivitást fejt ki, míg az ETA kevésbé hatásos (bár ez utóbbit illetően az irodalom nem egységes) (4, 6, 9, 10). Aktivált normál humán PMBC esetében in vitro egyik vegyület sem idéz elő komplement fixáció/aktiváció alapuló CDC killinget, de mTNF-transzfektált sejtekben az IFX és az ADA CDC-t indukál, az ETA nem. (Ugyanakkor egyértelmű in vivo ADCC- és CDC-eredmények még nem állnak rendelkezésre!) (4, 10, 11). Mivel a certolizumabnak nincs Fc fragmense, nem közvetíthet FcγR-függő hatásokat. A TNF-blokkoló kezelés kimenetelét a lehetséges FcR és TNF-alfa-polimorfizmus is befolyásolhatja: az FcγRIIIa pontmutációt (158F/V) hordozók közül az F/F, míg a TNFA1 esetében a -308G/G genotípusú betegek esetében a terápiás válasz általában kedvezőbb (11, 12). Az intracelluláris jelátvitel vonatkozásában az IFX és az ADA az mTNF-hez kötődve reverz szignál mechanizmusok révén citokinszuppressziót (például IL-1β, IL-6, IFN-γ) és kaszpázfüggő apoptózist válthat ki. Az ETA és a certolizumab nem közvetít apoptózisindukciót. A TNF-antagonisták a regulatorikus (CD4⁺/CD25⁺) Treg-sejt-funkció stimulálásával az immunhomeosztázis részleges helyreállítását is támogatják. Az IFX, az ETA és az ADA fokozza a metalloproteinázinhibitorok termelését, az IFX a myofibroblastok migrációját is, tehát a szöveti helyreállítást is elősegítik (6).

A TNF-alfa-blokád kedvezőtlen klinikai hatásai

Összességében a TNF-antagonista kezelés(ek) biztonságosak és jól tolerálhatók, a haszon/kockázat hányados – a lehetséges nem kívánt (mellék)hatások ellenére – egyértelműen kedvező. A biológiai választ módosító terápia előnytelen következményei két fő kategóriába sorolhatók, lehetnek az adott hatásmechanizmusú gyógyszerkészítményt érintő osztály-, illetve (egyedi) gyógyszer-molekula-specifikus mellékhatások. A TNF-gátlók körében az osztályspecifikus csoportba az (intracelluláris) infekciók, a malignitás, az idegrendszeri következmények és a pangásos szívelégtelenség tartoznak. Molekulafüggő mellékhatásként az immunogenitás, a (korai/késői) túlérzékenységi reakciók, az auto-

antitest-termelődés, autoimmun/gyulladásos állapotok, illetve cytopeniák kialakulása értékelhető (13).

Osztályspecifikus mellékhatások

Infekciók

A TNF-alfa az intracelluláris kórokozók, így a Mycobacteriumok elleni, granulomaképződéssel kísért védekezési reakció nélkülözhetetlen eleme, tehát nem meglepő, hogy a TNF-blokád dokumentáltan nagyobb tbc-incidenciát eredményezhet (elsősorban a latens tbc reaktiválódása révén) (7, 9, 14). Az egyéb opportunisták közül főleg cytomegalovírus- (CMV) és humán herpeszvírus (HHV) -fertőzéssel, histoplasmosis, candidiasis, aspergillosis, listeriosis, coccidioidomycosis előfordulásával lehet számolni. A TNF-gátlás a krónikus hepatitis B vírus (HBV) -fertőzést is reaktiválhatja (viszont krónikus HCV-infekcióban nincs adat hasonlóra) (4, 7, 14).

Malignitás

RA-ban az egyértelműen nagyobb lymphomakockázatot döntően a betegség aktivitásával és a párhuzamos immunszuppresszív kezeléssel, de nem a TNF-gátlókkal hozták összefüggésbe. (Bár ellentétes értelmű közlések is fellelhetők.) CD anti-TNF-terápiája során néhány esetben ritka hepatosplenikus T-sejt-lymphoma (HSTCL) előfordulását észlelték. Önmagában a TNF-blokkoló kezelés általában nem növeli a szolid tumorok gyakoriságát (bár főként malignus bőrlaesiókról már közöltek adatokat) (4, 7, 13).

Demyelinisációs kórképek

Bár ritkán, de TNF-gátlók alkalmazása során opticus-neuritis, multifokális motoros neuropathia előfordulását észlelték (így a gyógyszerkészítmény sclerosos multiplexben is kerülendő) (4, 7).

Pangásos szívelégtelenség

A TNF-antagonisták lehetséges kedvezőtlen hatásai alapján alkalmazásuk az injekciós frakció szignifikáns csökkenése, valamint NYHA III/IV. stádiumú szívbetegség esetében nem tanácsolt (4, 7).

Molekulaspecifikus mellékhatások

Immunogenitás

Az immunrendszer alapfunkciója a saját és nem saját (antigén)struktúrák közötti különbségtétel, vagyis az egyéni antigén-integritás védelme. Antigénnek (Ag) az érett adaptív immunrendszer által felismert molekulák minősülnek. Az idegenként megismert Ag-determinánsok (epitópok) specifikus immunválaszt is kiválthatnak, immunogének lehetnek, ami végül az Ag sem-

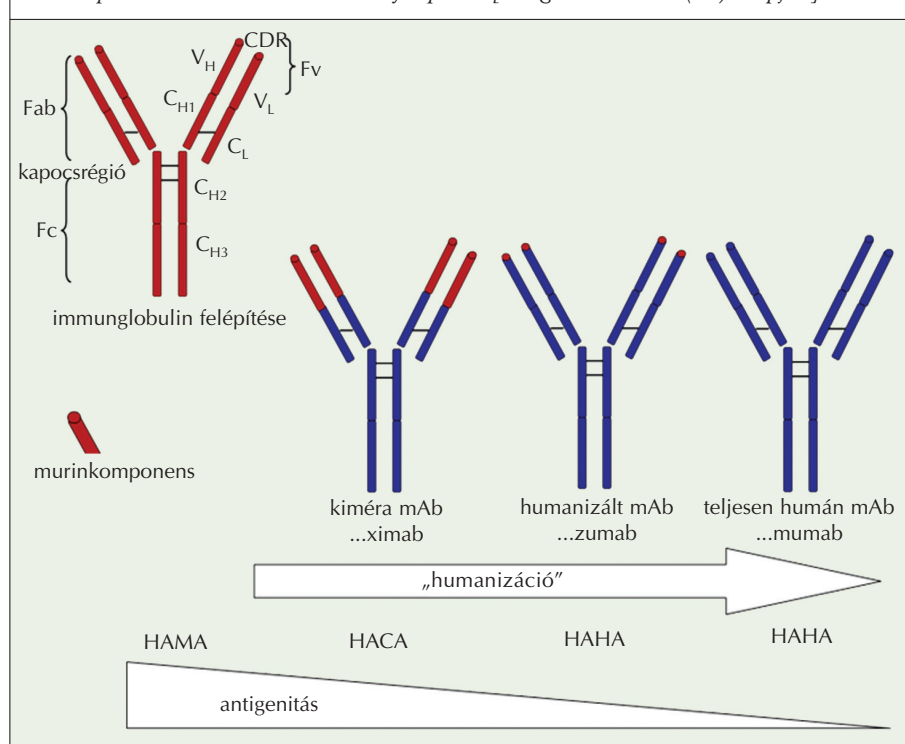
legesítését/eliminációját eredményezi. Az immunogenitás elsősorban az Ag-molekula kémiai szerkezetének, molekulatömegének, szervezetbe jutó mennyiségének, a bejuttatás helyének és gyakoriságának, illetőleg az Ag-jelenlét időtartamának a függvénye. A gazdaszerkezet viszonylatában xeno/hetero-, allo/izo-, valamint autoantigének különíthetők el. Az immunoglobulin molekulák (nagy részt) fehérjetermészetűek, tehát potenciálisan immunogének, anti(-Ig) antitestválaszt indukálhatnak. Az Ig-nek azok a determinánsai válhatnak ki immunválaszt, amelyek különböznek a gazdaszerkezetétől. Minél eltérőbb az aminosavsorrend, annál drasztikusabb lehet a szerkezeti válaszreakció. Az Ig-molekulák primer szekvenciája (antigenitása) alapján megkülönböztetünk izotípust, amelyet a H/L láncok konstans szekvenciája határoz meg (és a fajon belül minden egyedben azonos), allotípust, amelyet a H/L konstans szekvenciák polimorfizmusai (allélikus variációi) alakítanak (és amely adott fajon belül egyedenként más), illetve idiotípust, amely a H/L láncok hipervariabilis (CDR) régióinak szekvenciájától függően módosul, és teljes mértékben egyedi, az adott Ig-molekula jellemzője.

Minden proteinalapú gyógyszerkészítménynél elvben számolni kell gyógyszerellenes antitestek képződésével, amelyek csökkenthetik a szer hatásosságát, egyúttal a potenciális mellékhatások kialakulásának valószínűségét is fokozhatják (12, 13). A gyógyszerellenes antitest a target struktúrával multivalens immunkomplexet (IC) képezhet, ami gyorsult clearance-t, így az aktív hatóanyag kisebb koncentrációját, máskor a gyógyszer inaktíválódását (neutralizáció) eredményezi. Végeredményben csökkent hatékonyságot és a szerrel szembeni rezisztenciát okozhat. A gyógyszer immunogenitásának további következményeit a beadás helyén fellépő reakciók, illetve az azonnali és késői típusú túlérzékenység jelentik.

A TNF-gátló Ig-k között antigenitás szempontjából kiméra- (influximab: legalább 25%-ban, a teljes Fv-régiót illetően murin), humanizált (certolizumab: körülbelül 5%-ban, a CDR-t érintően murin) és teljesen humán (adalimumab, golumimab) változatok léteznek (15, 16) (1. ábra). A szolúbilis TNF-receptor-készítmények (etanercept, onercept, pegsunercept) mind humán molekulák. Az anti-anti-TNF-választ tekintve humán anti-egér (HAMA), humán anti-kiméra (HACA) és humán anti-humanizált/humán (HAHA) ellenanyagok képződésével lehet számolni (15–17). A TNF-gátlók immunogenitását elsősorban hetero-, allo- vagy idiotípusú antigéntermészetük határozza meg. A képződő anti(-Ig)antitestek kumulatív incidenciáját alapul

1. ÁBRA

A terápiás monoklonális antitestek felépítése [Rutgeerts P et al. (23) alapján]



vége a gyógyszer immunogenitása: 1. enyhe, ha antitest a kezeltek <2%-ában, 2. mérsékelt, ha a betegek 2–15%-ában és 3. súlyos, ha >15%-ában kimutatható. Kiméraantitestek alkalmazásakor a termelődő HACA alapján a betegek körülbelül 40%-a a súlyos, 27%-uk a mérsékelt, míg 33%-uk enyhe reakciót ad. A „humanizálás” az antitest immunogenitása szempontjából feltétlenül előnyt jelent, vagyis alapjaiban kevesebb HAHA keletkezik (3. táblázat) (13, 15, 16). Az antitestképződésnek általában kedvez a kisebb dózisz és az epizodikus adagolás is, ellenben a fenntartó kezelés, illetve az egyidejű immunosuppresszió mérsékelheti az anti-anti-TNF-választ. Ugyancsak jól ismert jelenség a dózisz-növelés toleranciaindukciót kiváltó hatása.

A termelődő HACA alapján monoterápiaként az IFX a leginkább immunogén TNF-antagonista: CD-ben és UC-ben (ACCENT I/II., illetve ACT I/II.) (18–21) a betegek körülbelül 18–75%-ában igazolható antitest, de a párhuzamos immunosuppresszió az antitestválaszt 10–40%-ra is mérsékelheti (7, 22, 23). RA-ban körülbelül 8–53%-os HACA-prevalenciát találtak (24). Az IFX-kezelte betegek közel 10%-ában fel kell függeszteni a kezelést a terápiás válasz elvesztése vagy a szerrel szembeni intolerancia miatt: ilyen esetekben szekvenciális terápiaként főként az ADA-t javasolják. ADA alkalmazásakor CD-betegek esetében (CLASSIC I/II., CHARM) (25–27) körülbelül 1,1–2,8%-ban mutakó

Minden proteinalapú gyógyszerkészítménynél elvben számolni kell gyógyszerellenes antitestek képződésével.

3. TÁBLÁZAT

Biológiai szerek immunogenitása az anti-antitest-válasz alapján

Immunogenitás	Anti-antitest-válasz		
	Humán anti-mouse (HAMA)	Humán anti-kiméra (HACA)	Humán anti-humán (HAHA)
Súlyos	84%	40%	9%
Mérsékelt	7%	27%	34%
Enyhe	9%	33%	57%

zott antitest (HAHA), és általában független volt az esetleges szimultán immunszuppresszív kezeléstől. Az ADA-t így monoterápiában is ajánlják, ami a kumulatív toxicitásra figyelemmel nem lényegtelen (13, 22, 23). RA-ban az ADA (ARMADA, PREMIER) (28, 29) körülbelül 1-6%-os antitest-prevalenciát eredményezett. RA-betegek ETA-kezelésekor 1–16%-ukban termelődött antitest (7, 13). CD-ben a certolizumab (PRECISE I/II.) (30, 31) a betegek körülbelül 12%-ában társult antitestválasszal. CDP-571 alkalmazásakor (CD, UC) átlagosan 3–11%-ban fordult elő anti-anti-TNF (22, 23).

Túlérzékenységi reakciók

A beadás helyén – főleg ETA és ADA alkalmazásakor – fellépő reakciót okozhatja citokinrelease vagy T-sejt-mediált folyamat (CD8⁺ T-sejt DTH) (4). Akut allergiás reakció a beadást követően < 2 órán belül lép fel. Tünetei nem immuneredetűek (például hányinger, fejfájás), valamint immunmediáltak (például urticaria, dyspnoe, hypotensio) lehetnek. A reakció általában nem felel meg a klaszszikus I. típusú, IgE-mediált hiperszenzitivitásnak. Elhúzódó allergiás reakció a beadás utáni második nap–második hét között alakulhat ki, és szérumbetegésszerű állapotot (arthralgia, myalgia, bőrtünetek, láz stb.) jelent. IFX-et CD-ben alkalmazva a kezelték 20–23%-ában fordult elő (ebből körülbelül 3,8% súlyos) akut reakció, míg késleltetett allergia 2–3%-ukban lépett fel. UC IFX-kezelésekor is nagyjából hasonló eredményeket közöltek (13, 22, 23, 32). ADA-val kezelt CD-betegek esetében az allergiás reakciók összes gyakorisága 1,5–2,5% volt (13, 22). Certolizumab CD-ben történő alkalmazásakor összesítve körülbelül 5%-ban mutatkozott túlérzékenység. A CDP-571 CD-ben és UC-ben a betegek 12–20%-ában provokált hiperszenzitivitásszerű tüneteket (13, 22, 23).

Autoantitestek

Bár RA-betegek kezelésekor a TNF-blokád gyakran az RF- és az anti-CCP-titer csökkenésével társul, ám a TNF-antagonisták idült lymphoproliferációt és több-

szörös autoantitest (például ANA, anti-dsDNA, anti-hisztin, anti-CL) -termelést is provokálhatnak. Az utóbbi a citotoxikus T-sejt-válasz (CTL) szelektív (Th1-függő) gátlására (és következményesen az auto-reaktív B-sejt-szuppresszió felfüggesztődésére), másrészt apoptózisindukció révén a celluláris nucleosomal autoAg-release-re vezethető vissza (4, 6, 7). RA-betegek IFX/ETA/ADA kezelésekor az autoantitest-prevalencia a következőképpen alakult: IFX: ANA 34–95%, anti-dsDNA 1–66%, ETA: ANA 11–54%, anti-dsDNA 1–10%, ADA: ANA 11–26%, anti-dsDNA 1–12% (33). CD IFX-terápiája során ANA 46–56%-ban, míg anti-dsDNA 23–34%-ban fordult elő (22, 23). Maga az autoantitest-képződés többnyire nem befolyásolja a TNF-gátló kezelést. A gyógyszer által indukált autoimmunitás – vélhetően a képződő immunkomplexek, III. immunreakció alapján – ritkán reverzibilis SLE-szerű állapotot, máskor cutan leukocytoclasticus vasculitist, esetleg glomerulonephritist provokálhat (6, 7).

Cytopeniák

TNF-blokkoló kezelés során (igen ritkán) aplasticus anaemia és pancytopenia felléptéről is közöltek adatokat.

Megbeszélés

A biológiai választ szelektíven módosító terápiás eljárás részeként a TNF-gátló antitestek és szolúbilis receptorfehérjék valódi áttörést jelentettek számos autoimmuneredetű idült gyulladásos betegség kezelésében. Az első TNF-ellenes antitest, az IFX bevezetése (1998) óta már több mint egymillió beteg részesült valamilyen TNF-blokkoló terápiában. Az intenzívebb gyógyszeralkalmazás a lehetséges mellékhatásprofilal kapcsolatos ismereteinket is bővítette. A TNF-antagonista kezelés(ek) általában biztonságosak és jól tolerálhatók, a haszon/kockázat hányados egyértelműen kedvező. Bármely indikációt véve alapul, a betegek közel egyharmada azonban nem reagál a célzott kezelés(ek)re, máskor adott szerrel szemben nonreszponderré, intoleránssá válhat, ám egy másik hatóanyagú készítmény újra kedvezően befolyásolhatja az állapotát. A limitált klinikai hatékonyság elvben a TNF-antagonisták nem egységes hatásmechanizmusára, far-

A teljesen humán monoklonális antitestek kifejlesztésével tolerálhatóbb gyógyszerkészítmények váltak elérhetővé.

makokinetikai tulajdonságaira, szöveti penetrációjára, illetve immunogén sajátosságaira vezethető vissza. Az TNF-gátlók immunogenitását főként hetero-, allo- vagy idiotípusú antigéntermészetük határozza meg. A képződő gyógyszerellenes antitestek gyorsult hatóanyag-clearance-t, máskor a molekula inaktiválódását (neutralizáció), végeredményben csökkent hatékonyságot és a szerrel szembeni rezisztenciát okozhatnak, párhuzamosan a mellékhatások gyakoribbá válásával. A teljesen humán monoklonális antitestek – köztük a 2002-ben elsőként bevezett adalimumab – kifejlesztésével a molekulaszpecifikus mellékhatásokat (főként az immunogenitást) tekintve egyértelműen tolerálhatóbb gyógyszerkészítmények váltak elérhetővé.

ságot és a szerrel szembeni rezisztenciát okozhatnak, párhuzamosan a mellékhatások gyakoribbá válásával. A teljesen humán monoklonális antitestek – köztük a 2002-ben elsőként bevezett adalimumab – kifejlesztésével a molekulaszpecifikus mellékhatásokat (főként az immunogenitást) tekintve egyértelműen tolerálhatóbb gyógyszerkészítmények váltak elérhetővé.

IRODALOM

- Miheller P, Herszényi L, Múzes Gy, Tulassay Zs. Gyulladásos bélbetegségek biológiai kezelése. *Magyar Belorv Arch* 2006;59:155-66.
- Tamási L, Szekanez Z. A biológiai terápia lehetőségei az arthritisek és a szisztémás autoimmun betegségek kezelésében. *Orv Hetil* 2007;148(suppl1):63-70.
- Rodrigues EB, Farah ME, Maia M, Penha FM, Regatieri C, Melo GB, et al. Therapeutic monoclonal antibodies in ophthalmology. *Prog Retin Eye Res* 2009;28:117-44.
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-79.
- Elahi MM, Asotra K, Matata BM, Mastana SS. Tumor necrosis factor alpha – 309 gene locus promoter polymorphism: an analysis of association with health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:163-72.
- Wong M, Ziring D, Korin Y, Desai S, Kim S, Lin J, et al. TNF α blockade in human diseases: Mechanisms and future directions. *Clin Immunol* 2008;126:121-36.
- Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, et al. TNF α blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 2008;126:13-30.
- Kaymakcalan Z, Sakorafas P, Bose S, Scesney S, Xiong L, Hanzatian DK, et al. Comparisons of affinities, avidities, and complement activation of adalimumab, infliximab, and etanercept in binding to soluble and membrane tumor necrosis factor. *Clin Immunol* 2009;131:308-16.
- Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, functions, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008;8:601-11.
- Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Tamimoto Y, Kimoto Y, Uchino A, et al. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane TNF alpha-expressing cells: comparison among infliximab, etanercept, and adalimumab. *Arthritis Rheum* 2008;58:1248-57.
- Arova T, Padaki R, Liu L, Hamburger AE, Elliosn AR, Stevens SR, et al. Differences in binding and effector functions between classes of TNF antagonists. *Cytokine* 2009;45:124-31.
- Efimov GA, Kruglov AA, Tilib SV, Kuprash DV, Nedospasov SA. Tumor necrosis factor and the consequences of its ablation in vivo. *Mol Immunol* 2009; doi:10.1016/j.molimm.2009.01.007.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:101-12.
- Rákóczi É. Modern biológiai „fegyverek”. (Infekciók és TNF-alfa gátlás.) *LAM* 2009;19:127-31.
- Hwang WYK, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods* 2005;36:3-10.
- Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(suppl1):19-22.
- Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies – toward improved methods of anti-antibody measurement. *Current Opin Immunol* 2008;20:431-5.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer CF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
- Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granoc C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
- Blonski W, Lichtenstein GR. Safety of biologic therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:769-96.
- Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009;136:1182-97.
- Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, 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;54:1075-86.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SBV, Pavelka K, van Vollenhoven R, 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 previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38.
- Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
- Miheller P, Múzes G, Lakatos G, Mihály E, Tulassay Z. Repeated infliximab therapy after serum sickness-like reaction in Crohn's disease. *J Emerg Med* 2007;32:209-10.
- Valesini G, Iannucelli C, Marocchi E, Pascoli L, Scalzi V, Di Franco M. Biological and clinical effects of anti-TNF α treatment. *Autoimmunity Rev* 2007;7:35-41.