


**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM FREIBURG**
 ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER-
UND JUGENDMEDIZIN

Anti-Drug-Antikörper bei Biologikatherapie der JIA

- Warum die (modernste) Therapie manchmal nicht funktioniert -

Aleš Janda
MD, MSc, PhD

Sektion pädiatrische Rheumatologie und Infektiologie
Zentrum für Kinder und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Freiburg

Therapeutische Einsätze

bei **Juveniler Idiopathischer Arthritis**

Quarkumschläge
Phytotherapie
Ernährungsumstellung
Physiotherapie/angemessene Sportaktivität

Medikamentöse Therapie (Stufenweise)

- lokal (Gelenkpunktion)
- oral (Tabletten & Säfte)
- subkutan (Spritze)
- intravenös (Infusionen)

Rheuma-Informationstag 13.11.2016

kinderreuma.com; www.heiningen-online.de



Gründe des Therapieversagens

bei **medikamentöser Therapie**

- primäres & sekundäres Versagen
- Krankheitsmechanismus („schlechter Knopf gedrückt“)
- Non-Compliance („ich mache das einfach nicht“)
- Missverständnis („ach so?“)
- niedrige Bioverfügbarkeit („schlechte Distribution im Körper“)
- Wirkungsblockierung („Neutralisierung, erhöhte Elimination“)

➔ Dosisänderung
Präparatwechsel

Rheuma-Informationstag 13.11.2016



Anti-Drug-Antikörper bei Biologikatherapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis

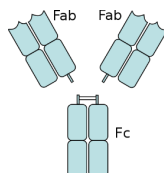
Rheuma-Informationstag 13.11.2016



Antikörper (Immunoglobuline)

in **Wikipedia**

= Proteine (Eiweiße), die in Wirbeltieren als Reaktion auf bestimmte Stoffe (so genannte **Antigene**) gebildet werden. Antikörper stehen im Dienste des Immunsystems. Antikörper werden von einer Klasse weißer Blutzellen, den **B-Lymphozyten**, produziert.



Rheuma-Informationstag 13.11.2016

de.wikipedia.org/wiki/Antikörper



Antikörper

alias ein **guter Diener, aber ein schlechter Herr**

- Schutz von pathogenen Keimen (Viren, Bakterien, Parasiten)
- therapeutische Blockierung der Botenstoffe (z.B. Zytokine)
- Autoantikörper (gegen eigenes Gewebe)
- Abstoßreaktion nach Organtransplantation
- Medikamentenblockierung (Proteine)

Rheuma-Informationstag 13.11.2016



Immunsystem

alias ein guter Diener, aber ein schlechter Herr

Immunity
Foreign → Proliferation

Central Tolerance
Self → Deletion (Apoptosis)

Peripheral Tolerance
Self → Inactivation (Anergy)
Self → Suppression
Regulatory T Cells

Rheuma-Informationstag 13.11.2016 openi.nlm.nih.gov

Medimentöse Therapie in Kinderreuma

Non-Biologika	Biologika
Nichtsteroidale Antirheumatika (Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen)	TNF-Antagonisten
Glukokortikoide (Steroide)	IL-1-Inhibitoren
Sulfasalazin	IL-6-Blockade,...
Antimalariamittel (Hydroxychloroquin)	
Methotrexat	
Lefunomid	
Azathioprin	
Cyclophosphamid	
Ciclosporin	
Mycophenolatmofetil	
Gold	

Zytokine = Kommunikationsmittel für die Zellen des Immunsystems

Rheuma-Informationstag 13.11.2016

TNF-Antagonisten in Juveniler Idiopathischer Arthritis

Etanercept sTNFR-Fc
Infliximab Mouse-human chimeric mAb
Adalimumab Golimumab Human mAb
Certolizumab PEGylated Human Fab

Extracellular portion of human TNFR2
Human IgG1 Fc
Mouse variable regions
Human variable regions
Polyethylene glycol

Rheuma-Informationstag 13.11.2016 *Solovic et al., Eur Resp J. 2010*

Effekt der Anti-Drug-Antikörper (ADAK) TNF-Antagonisten

Inhibited TNF-α
Bioactive TNF-α
Nonneutralizing ADAs
Neutralizing ADAs

-ximab
-zumab
-umab
-capt

Idiotype
CDRs/ FRs of murine Fabs
Idiotype

Neopeptide
-capt

Rheuma-Informationstag 13.11.2016 *Carrasosa, Acta Dermosiflog., 2013*

Effekt der Anti-Drug-Antikörper (ADAK) TNF-Antagonisten

Nonneutralizing ADAs
Neutralizing ADAs

Serum concentration
Immune complexes
Inhibited TNF-α
Active TNF-α

↑ Clearance
↓ Drug activity

Rheuma-Informationstag 13.11.2016 *Carrasosa, Acta Dermosiflog., 2013*

TNF-Agonisten & Anti-Drug-Antikörper (ADAK) in Juveniler Idiopathischer Arthritis

Wirkstoff	Handelsname	Charakteristika	ADAK Häufigkeit	ADAK Effekt
Etanercept	Enbrel®	löslicher TNF-Rezeptor, voll menschlich	0-18%	Nicht-neutralisierend, keine Nebenwirkungen
Infliximab	Remicade®	chimeric Mensch-Maus	6-67%	Wirkverlust, Infusionsreaktion
Adalimumab	Humira®	voll menschlich	0.04-87%	Wirkverlust, Exanthem, Thrombose
Certolizumab	Cimzia®	Fab-Fragment mit Polyethylenglykol	3-25%	Nur geringe Wirkreduktion

Rheuma-Informationstag 13.11.2016 *Vincent et al., Ann Rheum Dis. 2013*

Risikofaktoren für ADAk-Entstehung

TNF-Antagonisten

Protein:

- Struktur, Proteinaggregaten

Herstellung:

- kleine Teilchen (Gummi, Silicon -> Adjuvans)

Patient:

- die genetische Lage (z. B. HLA)
- Autoimmunität (erhöhte Antikörperproduktion, schlechte AK-Kontrolle)
- erhöhte Erkrankungsaktivität (Entzündung, Aktivierung des Immunsystems)

Behandlung:

- niedriger Serumspegel des TNF-Antagonisten (langes Intervall, Re-Start)
- subkutane Applikation
- übertriebenes Schütteln oder Erwärmen

Rheuma-Informationstag 13.11.2016

Schutzfaktoren für ADAk-Entstehung

TNF-Antagonisten

- genetische Lage (IL-10-Polymorphismen)
- Immunsuppression (MTX, Azathioprin, 6-MP, Steroide, IVIg)
- Verkürzung der Applikationsintervalle

Rheuma-Informationstag 13.11.2016

Was kann man bei Therapieversagen tun?

bei Therapie mit TNF-Antagonisten

```

    graph TD
      A[Anti-TNF-Therapieversagen] --> B[Serumspiegel von ADAk und TNF-Antagonist]
      B --> C1[TNF Inhibitor suboptimal ADAk negativ]
      B --> C2[TNF Inhibitor suboptimal ADAk positiv]
      B --> C3[TNF inhibitor optimal ADAk positiv]
      B --> C4[TNF inhibitor optimal ADAk negativ]
      C1 --> D1[Dosiserhöhung oder Verkürzung des Applikationsintervalls]
      C2 --> D2[Umstellung auf anderen TNF inhibitor]
      C3 --> D2
      C4 --> D3[Umstellung auf anderes Biologikum mit unterschiedlichem Wirkmechanismus]
    
```

Rheuma-Informationstag 13.11.2016

Vincent et al., Ann Rheum Dis, 2013

Anti-Drug-Antikörper (ADAk)

Zusammenfassung

- ❑ jedes Proteinmedikament kann ADAk-Entstehung hervorrufen
- ❑ ADAk könnten Grund für ein Therapieversagen sein
- ❑ ADAk könnten durch Immunkomplexbildung Nebenwirkungen verursachen (keine Autoimmunität bei TNF-Antagonisten)
- ❑ es gibt mehreren Faktoren die Entstehung der ADAk beeinflussen (intern, extern)
- ❑ zusätzliche Immunsuppression (v.a. mit MTX) erniedrigt die Wahrscheinlichkeit der ADAk-Entstehung
- ❑ bei Therapieversagen ist eine Messung des TNF-Agonist-Serumspiegels und ADAk sinnvoll

Rheuma-Informationstag 13.11.2016