

Resistência a medicamentos biológicos – Estudo preliminar sobre a prevalência de anticorpos anti-infliximab

Resistance to biological drugs – preliminary study on the prevalence of anti-infliximab antibodies

Pinto R.^{1,2}, Domingos C.¹, Centeno A.¹, Cardoso C.¹

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

Os inibidores do Fator de Necrose Tumoral (iTNF), (infliximab (IFX), adalimumab, etanercept, Certolizumab Pegol e Golimumab), revelam-se muito úteis na abordagem terapêutica das doenças inflamatórias crônicas. A resposta inicial à terapêutica com estes fármacos revela-se aceitável para cerca de 60-70% dos doentes. Contudo, existe uma % significativa de doentes que não responde a esta terapêutica. Estas resistências podem dever-se a uma inadequada concentração plasmática do fármaco e/ou presença de anticorpos anti-fármaco em circulação.

Este estudo teve por objetivo determinar, em doentes sujeitos a terapêutica com IFX, as percentagens dos que apresentavam concentrações sub-terapêuticas de fármaco e dos que evidenciavam presença de Ac. anti-infliximab (AcIFX).

Foram avaliadas 177 amostras plasmáticas para doseamento do IFX e 146 para doseamento dos AcIFX. Os resultados mostram que 22% das amostras apresentam concentrações sub-terapêuticas de IFX. A prevalência dos AcIFX obtida foi de 23% com 7.5% destas amostras com concentrações ótimas de IFX. A implementação de um programa de monitorização laboratorial destes fármacos resulta da necessidade de garantir, por um lado, a eficácia do tratamento com estes fármacos e, por outro, o uso racional destes medicamentos, cujo custo é bastante elevado.

Palavras-chave: Infliximab, Medicamentos Biológicos, Monitorização Laboratorial

ABSTRACT

Inhibitors of Tumor Necrosis Factor (iTNF) (infliximab (IFX), adalimumab, etanercept, certolizumab pegol and golimumab), prove to be very useful in the therapeutic approach to chronic inflammatory diseases. The initial response to treatment with these drugs is acceptable for approximately 60-70% of patients. However, there is a significant percentage of patients who do not respond to this therapy. These non-responders can be due to an inadequate concentration of the drug in plasmatic samples and/ or presence of anti-drug antibodies in circulation.

This study was design to determine, in patients undergoing therapy with IFX, the % of those who had sub-therapeutic concentration of the drug and the % of those that evidenced the presence of anti-infliximab antibodies (AcIFX).

177 plasmatic samples were evaluated for determination of IFX and 146 for determination of AcIFX. The results show that 22% of the samples have sub-therapeutic levels of IFX. The prevalence of AcIFX obtained was 23% with 7.5% of these samples with optimal level of IFX.

The implementation of a laboratory monitoring program of these drugs is based on the need to ensure the effectiveness of treatment with these drugs, and provide the rational use of these therapeutic drugs, that are very expensive.

Keywords: Infliximab, Biological Drugs, Laboratory monitoring

¹Joaquim Chaves Saúde - Dr. Joaquim Chaves Laboratório Análises Clínicas - Miraflores, Algés, Portugal

²Departamento de Ciências Farmacológicas - Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Portugal

Endereço para correspondência: Carlos Cardoso E-mail: carlos.cardoso@jcs.pt

Submetido/ Submitted: 9 de outubro de 2014 | Aceite/Accepted: 20 de novembro de 2014

INTRODUÇÃO

Um medicamento biológico é aquele cuja substância ativa é obtida ou derivada de um organismo vivo (Figura 1). Incluem-se nesta categoria de medicamentos, os imunomoduladores que, por diversos mecanismos, podem modificar a resposta imunitária do doente¹.

Nas últimas duas décadas, estes fármacos e, em especial os inibidores do Factor de Necrose Tumoral (iTNF) tais como: o infliximab, o adalimumab, o etanercept, o Certolizumab pegol e o golimumab, revelaram-se muito úteis na abordagem terapêutica de algumas doenças inflamatórias crónicas (Figura 2)².

CLASSES	FARMACO
HORMONAS	INSULINA, HORM. CRESCIMENTO
CITOCINAS	INTERFERÕES, INTERLEUCINAS
FATORES DE CRESCIMENTO	ERITROPOIETINA
FATORES DE COAGULAÇÃO	FATORES ANTI-HEMOFILICOS A e B
HEPARINAS	HEPARINA, ENOXAPARINA
ANTICORPOS MONOCLONAIS	INFLIXIMAB, ADALIMUNAB
PROTEÍNAS DE FUSÃO	ETANERCEPT, ABATACEP

Figura 1. Diferentes classes de Medicamentos Biológicos¹

Abatacept (Orencia - 2007)	Art. Reumatóide; Art. Idiopática Juvenil
Adalimumab (Humira - 2003)	Art. Reumatóide, Art. Idiopática Juvenil; Art. Psoriática; D. Crohn, Psoríase; Espondilite e anquilosante
Etanercept (Enbrel - 2000)	Art. Reumatóide, Art. Idiopática Juvenil; Art. Psoriática; Psoríase; Espondilite e anquilosante
Golimumab (Simponi - 2009)	Art. Reumatóide, Art. Psoriática; Espondilite e anquilosante
Infliximad (Remicade - 1999)	Art. Reumatóide, Art. Psoriática; Colite ulcerativa; D. Crohn, Psoríase; Espondilite e anquilosante
Natalixumab (Tysabri - 2006)	Esclerose múltipla
Rituximab (Mabthera - 2006)	Art. Reumatóide
Tocilizumab (Roactemra - 2009)	Art. Reumatóide; Art. Idiopática Juvenil
Ustekinumab (Stelera - 2009)	Psoríase

Figura 2. Indicações Terapêuticas de alguns Medicamentos Biológicos²

De facto, a resposta inicial à terapêutica com estes fármacos revela-se aceitável para cerca de 60 a 70% dos doentes. Contudo, existe uma percentagem ainda significativa de doentes que não responde a esta terapêutica, quer seja no seu início (resistência ao fármaco primária/intrínseca), quer seja após uma resposta inicial adequada (resistência ao fármaco secundária/adquirida)³. Algumas das razões para esta dimi-

nuição/ausência de resposta podem estar relacionadas com uma inadequada concentração plasmática do fármaco (FX) e/ou presença de anticorpos anti-fármaco (AcFX) em circulação. Na realidade, estes fármacos podem, devido às suas características imunogénicas, desencadear a produção de anticorpos anti-fármaco que podem reduzir/anular a sua acção terapêutica (Figura 3)⁴.

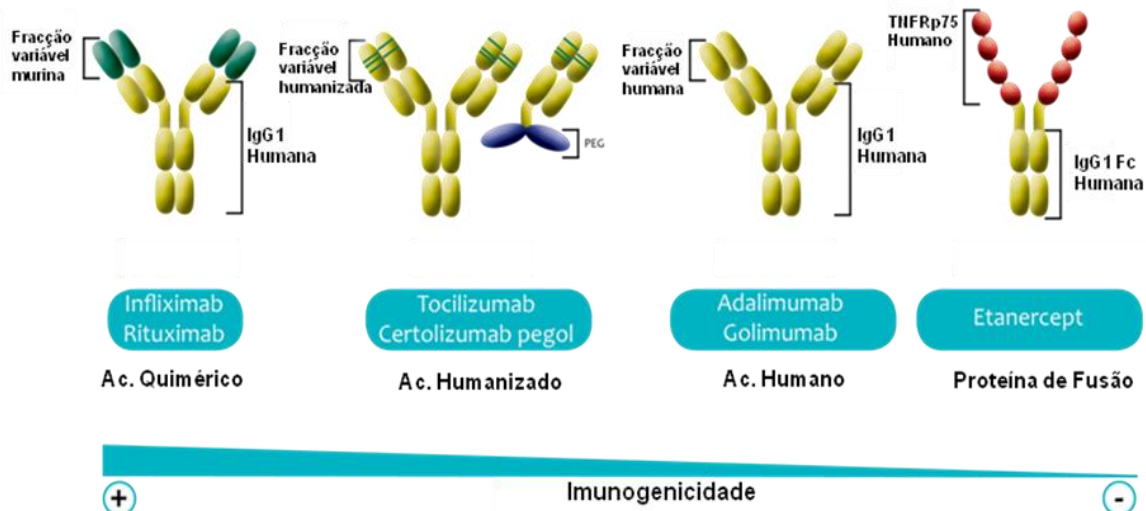


Figura 3. Características imunogénicas de alguns medicamentos biológicos (anticorpos e proteínas de fusão) (Adaptado de Robin X. e Paul S.⁴)

OBJETIVO

Este estudo teve por objectivo determinar, em doentes sujeitos a terapêutica com infliximab (IFX), as percentagens dos que apresentavam concentrações plasmáticas sub-terapêuticas de fármaco e dos que evidenciavam presença de anticorpos anti-infliximab (AcIFX).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliadas 177 amostras plasmáticas para doseamento do IFX e 146 para doseamento dos AcIFX, com origem em 177 doentes submetidos a terapêutica com IFX, provenientes na sua maioria de Serviços de Gastroenterologia e Reumatologia de diferentes Unidades Hospitalares da área de Lisboa que mantêm protocolos de colaboração com o Laboratório Dr. Joaquim

Chaves. Nas duas situações em apreço, as determinações foram realizadas por ensaio imunoenzimático, cuja metodologia foi desenvolvida por um fabricante (Theradiag/ARIUM) que neste momento integra um consórcio internacional do qual fazem parte a Indústria Farmacêutica e algumas Universidades, designado por ABIRISK (*Anti-Biopharmaceutical Immunization: prediction and analysis of clinical relevance to minimize the RISK*) com o objetivo final de se conseguir harmonizar as diferentes metodologias atualmente disponíveis para avaliar estes fármacos e respetivos anticorpos⁴.

RESULTADOS

Os resultados obtidos para os diferentes doseamentos encontram-se discriminados na Figura 4. Os resultados mostram, ainda, o valor

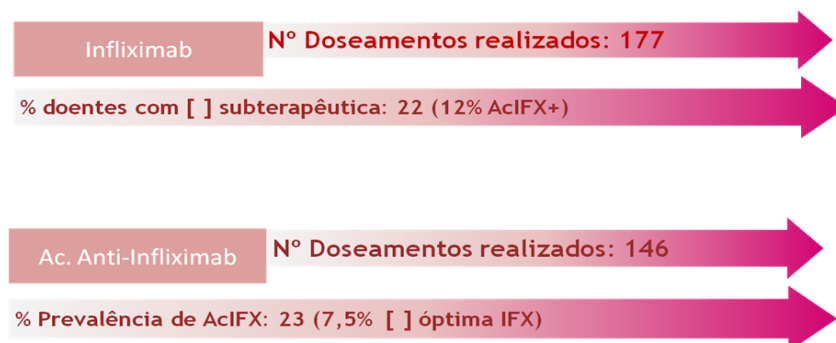


Figura 4. Valores percentuais de doentes que apresentavam concentrações sub-terapêuticas plasmáticas de fármaco e de doentes que evidenciavam presença de anticorpos anti-infliximab (AcIFX), sujeitos a terapêutica com IFX.

percentual de doentes que apresentavam simultaneamente AcIFx e concentrações subterapêuticas plasmáticas de fármaco, assim como, a

percentagem de doentes que apesar de apresentarem AcIFx mostraram concentrações ótimas de IFX.

CONCLUSÕES

Os resultados por nós obtidos estão de acordo com o descrito por outros autores. De facto, alguns estudos mostram que a prevalência dos AcFX em doentes em tratamento com estes fármacos é de 6 a 61% para o infliximab, de 0.04 a 87% para o adalimumab e de 3 a 25% para o certolizumab. Apesar da grande amplitude de valores demonstrada por estes estudos é consensual a ideia de que a eficácia e/ou frequência de reacções adversas

associadas a esta terapêutica se deve, em grande parte, às características imunogénicas destes fármacos^{1,4,5}.

A implementação de um programa de monitorização laboratorial dos medicamentos biológicos (doseamento de fármaco e respectivo anticorpo) resulta assim da necessidade de garantir, por um lado, a eficácia do tratamento e, por outro, o uso racional destes fármacos, cujo custo suportado pelo SNS é considerado significativo (Figura 5).

	2012	2013
Abatacept (Orencia - 2007)	227.133	230.025
Adalimumab (Humira - 2003)	24.158.828	25.964.545
Etanercept (Enbrel – 2000)	23.566.401	24.972.809
Golimuman (Simponi – 2009)	3.156.156	4.624.948
Infliximab (Remicade – 1999)	18.446.469	18.132.027
Natalizurnab (Tysabri – 2006)	7.298.797	5.876.249
Rituximab (Mabthera – 200&)	20.061.990	17.826.627
Totais (Unidade: Eur)	103.467.778	107.007.563

Figura 5. Custos suportados pelo SNS (2012 e 2013) com alguns medicamentos biológicos. Indica-se, também, os encargos totais para este tipo de medicamentos⁶

Deste modo, o laboratório clínico que disponha de tecnologia adequada para realizar estes doseamentos pode contribuir para a tomada de decisões ao nível da prática clínica

forneendo uma importante ferramenta que poderá permitir uma maior racionalização no uso dos medicamentos biológicos (Figura 6)^{1,5,7}

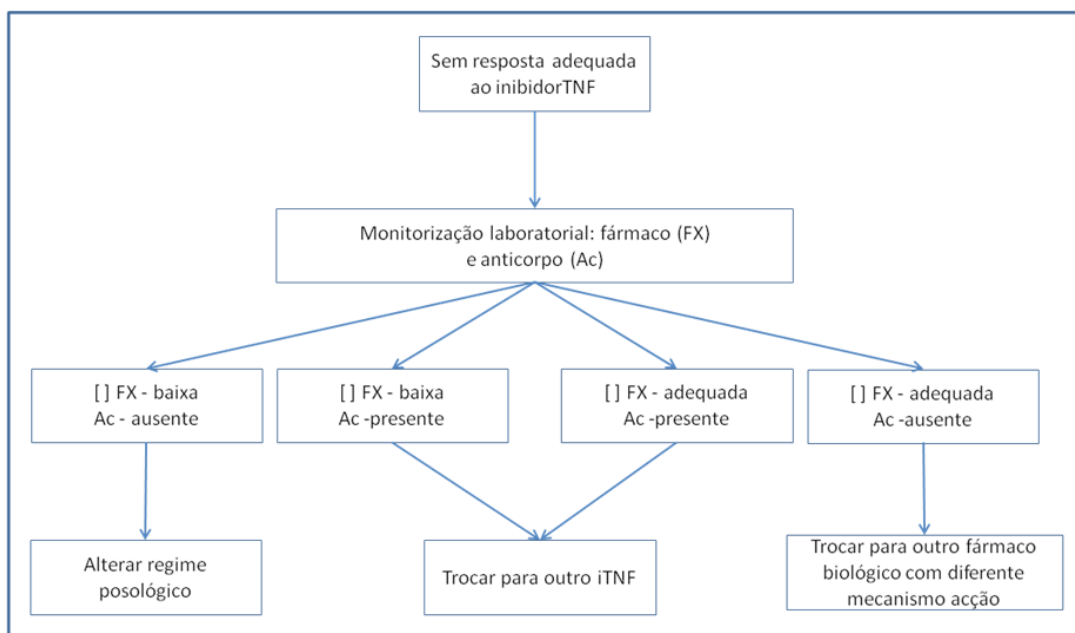


Figura 6. Algoritmo de decisão clínica para doentes com resistência primária ou secundária aos iTNF, após monitorização laboratorial⁵

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pascual-Salcedo D., Plasencia C., Nuño L., Bonilla G., Villalba A., Peiteado D., Díez J., Nagore D., Ruiz del Agua A., Moral R., Martín-Mola E., Balsa A. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1955-1960
2. Marques Pinto G., Filipe P. Recommendations for High-Quality Use of Biologic Therapies in Adults with Plaque Psoriasis. *Acta Médica Portuguesa.* 2012; 25(2), 125-141.
3. Bartelds G.M., Kriekkaert, C.L.M., Nurmohamed M.T., Schouwenburg P.A., Lems W.F., Twisk J.W.R., Dijkmans B.A.C., Aarden L., Wolbink G.J.. Development of Antidrug Antibodies Against Adalimumab and Association With Disease Activity and Treatment Failure During Long-term Follow-up. *JAMA.* 2011; 305(14): 1460-1468.
4. Roblin X. and Paul S., Theradiag Scientific Information, 2013
5. Vincent F.B., Morand E.F., Murphy K., Mackay F., Mariette X., Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(2): 165-178.
6. Infarmed. Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar. Relatório Dez/2013.
7. Chatzidionysiou K., Askling J., Eriksson J., Kristensen L.E., Vollenhoven R.V.. Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73; 223-229.