

A TNF gátló biológiai terápiás szerek immunogenitásának szerepe a psoriasis kezelésében*

Role of immunogenicity of TNF inhibitor biologics in the treatment of psoriasis

SZEGEDI ANDREA DR.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika,
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A TNF- α gátlása a psoriasis és más immunmediált betegségek kezelésében áttörést hozott mivel az eddig helyi és szisztémás szerekkel remisszióba nem hozható betegek is részben vagy teljesen tünetmentessé váltak, így a TNF- α gátlók bevezetése az immunmediált kórképek terápiájában sikertörténetnek tekinthető. Ahogyan gyűltek a tapasztalatok a TNF- α ellenes terápiákkal, úgy vált egyre nyilvánvalóbbá, az is, hogy a betegek egy kis része nem reagál megfelelően a kezelésre (primer hatástalanság), egy másik csoportban pedig az addig hatásos szer elveszítheti az hatékonyságát egy idő után (szekunder hatástalanság vagy hatásvesztés). A szekunder hatástalanság kialakulásáért az egyes TNF- α gátlók immunogenitása (az a képesség, hogy milyen mértékben képesek humoralis vagy celluláris immunválaszt kiváltani) vagyis a gyógyszer ellenes antitestek megjelenése felelős, mely azonban nemcsak a hatásvesztés kialakulásában, hanem az infúziós és allergiás reakciók gyakoribb megjelenésében is szerepet játszik. A közlemény a psoriasis kezelése során alkalmazott biológiai terápiás szerek immunogenitásával kapcsolatos adatokat foglalja össze.

SUMMARY

The advent of TNF- α inhibitory therapies caused a breakthrough in the treatment of immune mediated diseases, because patients refractory to conventional systemic or local treatment modalities became fully or partially symptom free. Therefore the introduction of TNF- α inhibitors was regarded as a story of success in the therapy of immune mediated disorders. Owing to the growing amount of clinical experience it became evident, that a small portion of patients do not respond adequately to TNF- α inhibitory therapies (primary inefficiency) and there is another group of patients who loose previous good therapeutic response (secondary inefficiency). The immunogenicity (the ability of a molecule to induce a specific humoral or cellular immune response) of TNF- α inhibitors, which manifests in the appearance of antidrug antibodies assumed to be the main mechanism that causes secondary inefficiency and also play role in the development of infusion reactions or allergic side effects. This paper summarises the data of immunogenicity in connection with TNF- α inhibitors used in the treatment of psoriasis.

Kulcsszavak:
TNF- α gátlás - immunogenitás -
psoriasis

Key words:
TNF- α inhibition - immunogenicity -
psoriasis

A psoriasis az egyik leggyakoribb immunmediált bőrbetegség, mely a fejlett világ országaiban a népesség 2%-át érinti (1). A betegség kialakulásában számos tényező játszik szerepet. Nagyszámú gén közvetíti azt a genetikai predispozíciót, mely mellett szerzett tényezők (infekciók, gyógyszerek, stressz, elhízás stb.) és még nem azonosított faktorok indítják el illetve tartják fenn a betegségre jellemző, alapvetően a bőrre és annak függelékeire lokalizálódó, de mai ismereteink szerint súlyos

kezeletlen esetekben szisztémás hatásokat is kifejtő immunmediált gyulladást (2). A veleszületett és az adaptív immunrendszer részvétele döntő jelentőségű a patogenezisben, ahol a dendritikus sejtek, a Th1, Th17 limfociták és a keratinociták mellett legnagyobb szereppel a TNF- α proinflammatorikus citokin bír (3). A TNF- α felelős egyes transzkripciós faktorok (NF κ B, NF-AT1) aktív működéséért, bizonyos citokinek és kemokinek fokozott termelődéséért (IL-1, 6, 8, 12, 15, 17, 18), a keratinoci-

Levelező szerző: Prof. Dr. Szegedi Andrea
e-mail: aszegedi@dote.hu

* Szponzorált közlemény

ták proliferációjáért, ízületi érintettség esetén a porc- és csontkárosodásért, a fibroblaszt, chondrocita és endothel aktivációért, valamint az extraartikuláris tünetek jó részének kialakulásáért. A TNF- α gátlása a psoriasis és más immunmediált betegségek kezelésében áttörést hozott, mivel az eddig helyi és szisztémás szerekkel remisszióba nem hozható betegek is részben vagy teljesen tünetmentessé váltak, így a TNF- α gátlók bevezetése az immunmediált kórképek terápiájában sikertörténetnek tekinthető (4).

TNF- α gátló szerek immunogenitása

Ahogy gyűltek a tapasztalatok a TNF- α ellenes terápiákkal, úgy vált egyre nyilvánvalóbbá, az is, hogy a betegek egy kis része nem reagál megfelelően a kezelésre (primer hatástalanság), egy másik csoportban pedig az addig hatásos szer elveszítheti az effektivitását egy idő után (szekunder hatástalanság kialakulásáért az egyes TNF- α gátlók immunogenitása (az a képesség, hogy milyen mértékben képesek humoralis vagy celluláris immunválaszt kiváltani) vagyis a gyógyszer ellenes antitestek megjelenése áll, mely azonban nemcsak a hatásvesztés kialakulásában, hanem az infúziós és allergiás reakciók gyakoribb megjelenésében is szerepet játszik. Általánosságban igaz, hogy az antitest pozitív betegek gyógyszer kiürülése gyorsabb, a gyógyszer hatásossága csökken (non-responderre válnak), gyakoribbak az infúziós és helyi reakciók a gyógyszeradás után, illetve gyakrabban válik szükségessé a dózis eskalációja. Az antitestek megjelenése nem egyformán gyakori minden TNF- α gátlóval kezelt betegben, a vizsgálatokban talált gyakoriság függ az alkalmazott laboratóriumi módszer érzékenységétől, a mintavétel időpontjától, a terápia hosszától, az alapbetegségtől, a gyógyszermolekula strukturális és farmakodinámiai sajátosságaitól, az esetleges kontaminációktól, a bevitel módjától és frekvenciájától, az alkalmazott dózistól és az egyidejű immunmoduláns/immunszuppresszív terápiától (5). A probléma jelentőségét jelzi, hogy egy friss nagy metaanalízis adatai szerint 865 TNF- α gátlóval kezelt betegben a megjelenő gyógyszer ellenes (anti-drug, ADA) antitestek a terápiás választ 68%-al csökkentették (6). Psoriasisban hazánkban három TNF- α gátló (infliximab, adalimumab és etanercept) adása engedélyezett, ennek megfelelően a továbbiakban ezen három szerre vonatkozó adatokat tárgyaljuk. Az egér-human kiméra antitestek (infliximab) alkalmazásakor a HAMA (human anti-mouse antibodies), a teljesen humán antitest (adalimumab) alkalmazásakor a HABA (human anti-human antibodies) megjelenésére lehet számítani. Ezen antitestek az Fc fragment illetve az Fab antigén kötő hely ellen egyaránt irányulhatnak, de döntően az utóbbi valósul meg. A TNF receptor-IgG fúziós protein (etanercept) esetében a TNF receptor rész és az Fc fragment kapcsolódási helye ellen lehet elsősorban antitesteket kimutatni, mely régió egér szekvenciákat is tartalmaz (7). Az antitestek lehetnek a gyógyszer hatását/vérszintjét csökkentő ún. neutralizáló, illetve érdemi

klinikai hatást nem gyakorló ún. nem neutralizáló antitestek. Elsősorban az Fab és Fc rész ellen termelődő antitestek azok, amelyek neutralizáló jellegűek, a molekula közepén elhelyezkedő kapcsolódási hely elleni antitestek érdemi hatást rendszerint nem fejtenek ki.

TNF- α gátló szerek immunogenitása egyéb immunmediált kórképekben

Bizonyos közlések szerint Crohn betegekben infliximab alkalmazásakor az antitestek már a második infúzió után 61%-ban megjelenhetnek és ez a gyakoriság minden további infúzióval fokozódhat, ugyanakkor rheumatoid arthritises (RA) betegekben 3mg/kg-os dózis mellett átlagosan 8-21%-os gyakorisággal alakulnak ki gyógyszer elleni antitestek (8,9). Maini és mtsai. RA-s betegekben a HAMA gyakoriságot 1 mg/kg-os infliximab dózis mellett 53%-nak, 3 mg/kg mellett 20%-nak és 10 mg/kg mellett 7%-nak találták, ami a nagyobb dózisok tolerogén hatását támasztja alá. Ha a betegek egyidejűleg alacsony dózisú methotrexatot (MTX) kaptak, akkor a gyakoriság 15%-7%-0%-ra csökkent a különböző dózisoknál (10). Spondylitis ankylopoetica (SPA) esetében, ahol az infliximab mellé nem kapnak a betegek rutinszerűen MTX-et 29%-ban észlelték HAMA megjelenését, az antitest pozitívitás szignifikánsan gyakoribb volt a non-responderek és az allergiás komplikációkat szenvedettek között (11).

Az adalimumab immunogenitását illetően kevesebb adat áll rendelkezésre, a kezdeti vélemények amellet szoltak, hogy teljesen humán eredetű antitestként csak gyengén immunogén. Több vizsgálat adatai szerint immunogenitása valószínűleg elmarad az infliximabétól, bár Crohn betegségben nem áll még rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat, ezért nehézkes a két szer összehasonlítása. Adalimumabbal kezelt RA-s betegekben HABA pozitivitást átlagosan 6%-ban észleltek, a csak adalimumabot kapó betegekben a HABA incidencia 12% volt, szemben a MTX-et is kapó betegekben észlelt 1%-al (12). Ettől valamivel magasabb (17%-os) HABA incidenciát mutatott ki egy másik, RA-s betegeket vizsgáló tanulmány, az antitest pozitívitás aránya az adalimumab monoterápiát kapóknál 38% volt, szemben a MTX-et is szedők 12%-ával. A HABA pozitív betegek terápiára adott válasza lényegesen rosszabb és szérum adalimumab szintje lényegesen alacsonyabb volt mint a HABA negatívaké és magasabb volt az allergiás szövdmények száma is mint a HABA negatívaké (13). Az RA-s betegeknel kimutatható adalimumab ellenes antitestek, szinte teljes egészében az antigénkötő hely (Fab) elleni anti-idiotípus antitestek, és mint ilyenek antagonizálják a gyógyszer hatását (14,15).

A legkedvezőbb antigenitási adatok az etanercepttel állnak rendelkezésre. SPA-ban és RA-ban szenvedő betegek etanercept kezelése mellett sem lehetett észlelni klinikailag jelentőséggel bíró antitestképződést két újabb tanulmány adatai szerint (16,17). Bár egyes tanulmányok anti-etanercept antitesteket RA-s betegekben 2-6%-ban találtak, ezek nem neutralizáló antitestek voltak és nem befolyásolták sem a szérum etanercept szintet, sem a terápiás

választ és a mellékhatások gyakoriságát sem (18,19). Érdekes megfigyelés, hogy azon RA-s betegekben akiknél etanercept kezelést kezdtek, a terápiás válasz nem különbözött a TNF- α gátlót előzőleg még nem kapott csoportban és a más TNF- α gátlóra refrakterré vált (szekunder hatástalan) és ADA pozitív csoportban. Az ADA negatív és az első TNF- α gátlóra nem reagálók csoportja (primer hatástalanok) az etanercept kezelésre is rosszul reagáltak (20). Ezen adatok amellet szólnak, hogy RA-s betegek esetén az egyéb TNF- α gátló kezelésre refrakterré vált betegeknek (szekunder hatásvesztők) logikus választás az etanercept terápia indítása.

TNF- α gátló szerek immunogenitása psoriasisban

Psoriasisos beteg populációban az infliximab hatásvesztésének hátterében a 2005-ben publikált EXPRESS study adatai szerint a gyógyszer szérumszintjének csökkenését illetve gyógyszer ellenes antitestek megjelenését figyelték meg (21). Egy 2010-ben publikált tanulmány adatai szerint az infliximab monoterápiában részesült psoriasisos betegek egyharmadában alakult ki HAMA pozitivitás, ezeknél a betegeknek nagyobb számú infliximab infúzió mellett is kisebb javulás mutatkozott a PASI értékekben. A MTX bevezetése a terápiába csökkentette a bőrtüneteket azon betegekben, akiknél a HAMA megjelenése rontotta az infliximab hatékonyságát (22). Az IMPACT2 study adatai szerint arthritis psoriaticában infliximab monoterápia mellett 26,1%-ban találtak HAMA-t, MTX adása ezt az arányt 3,6%-ra csökkentette (23). A 2008-ban publikált REVEAL study adatai szerint adalimumabbal kezelt psoriasisos beteganyagban a HAMA incidenciája és a terápiára adott válasz (PASI 75) negatívan korrelált egymással, míg a szekunder hatásvesztés jó összefüggést mutatott az antitestek megjelenésével (24). Az adalimumabot kapó psoriasisos betegekben Lecluse és mtsai 2 év követési idő alatt 45%-os HAMA incidenciát találtak és fordított korrelációt mutattak ki a HAMA titer és az adalimumab vérszintje valamint a terápiás válasz között (25). Egy 2007-ben publikált vizsgálat adatai szerint nem neutralizáló antitestek megjelenését 18,3%-ban észlelték közép-súlyos-súlyos psoriasisban szenvedő, etanercepttel kezelt betegekben anélkül, hogy a TNF- α gátlás hatékonyságát csökkentette volna (26). Cozzani és mtsai. infliximabot/adalimumabot kapó psoriasisos betegekben az ADA kialakulását 13,3%/16,6 %-ban találták, míg etanercept elleni antitest nem volt kimutatható egy esetben sem (27). Egy nemrégiben publikált metaanalízisben az ADA-nek és az egyidejűleg alkalmazott immunosuppresszív szereknek a terápiás választ befolyásoló hatását vizsgálták, 17 jó minőségű tanulmány adatait elemezték. Ennek során 865 beteg esetét dolgozták fel. Összességében megállapítható volt, hogy TNF- α gátló hatást klinikailag csökkentő antitesteket csak az infliximabot illetve adalimumabot kapó betegekben lehetett kimutatni. A psoriasis miatt etanerceptet kapó betegekben ADA-et nem találtak, ennél fogva az immunogenitás csökkentésére adott egyidejű immunmoduláns kezelés kérdése is elsősorban az adalimumab/infliximabbal kezelték esetén merül fel (6).

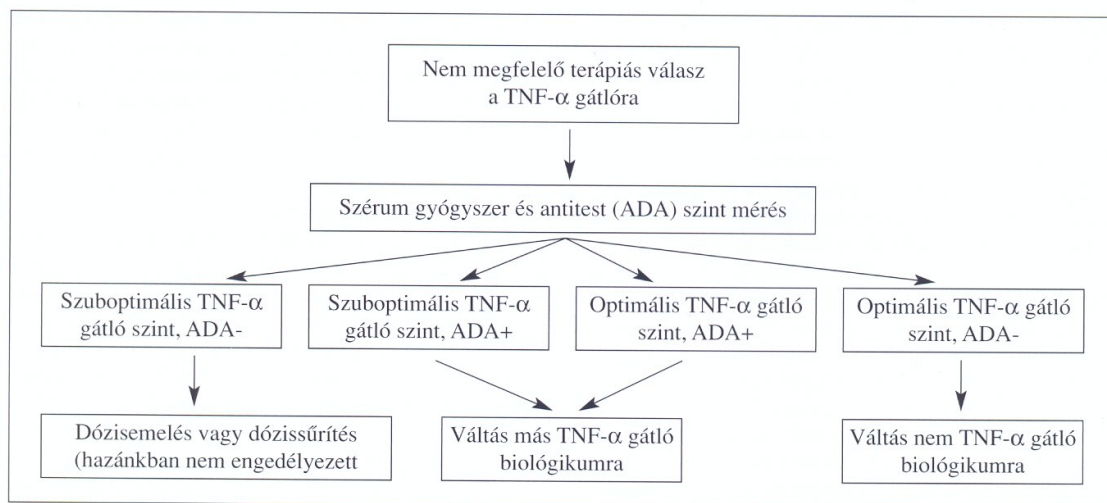
Lehetséges megoldások az immunogenitás csökkentésére

A TNF- α gátlók immunogenitásának egyéb gyógyszerekkel való csökkentésének kérdése valószínűleg további vizsgálatokat igényel. A témakört kiterjedten vizsgálták RA-s betegek esetében, ahol bizonyított, hogy az egyidejű MTX adás mind az infliximab, mind az adalimumab esetében csökkenti a gyógyszer ellenes antitestek termelődését, etanercept esetében pedig klinikailag jelentőséggel bíró antitestek megjelenésére nem kell számítanunk. A psoriasisos betegekben végzett kis esetszámú vizsgálatok szintén hasonló következtetésekre jutottak, de nagyobb esetszámú vizsgálatok egyelőre még váratnak magukra. Az egyidejű leflunomid, azatioprin, sulfasalazin vagy kortikoszteroid kezelés antitesttermelést csökkentő hatására eddig meggyőző bizonyíték nem áll rendelkezésre (28).

Következtetések

A TNF- α gátlók adásával kapcsolatos leggyakoribb probléma, hogy a kezdetben hatásosnak tűnő gyógyszer többé már nem vagy csak kevésbé hat. Ennél ritkább az infúziós szövödmények illetve allergiás reakciók fellépése, de mindhárom jelenség hátterében az esetek többségében a gyógyszer ellenes antitestek megjelenése valószínűsíthető. A hatásvesztés kialakulására az orvos a gyógyszer dózis növelésével vagy az adagolás intervallumának csökkentésével (hazánkban ezek nem engedélyezettek) esetleg más TNF- α gátlóra vagy alternatív hatásmechanizmusú szerre való átállással reagálhat. Arra, hogy melyik módszer a leginkább célravezető jelenleg nincs egységesen elfogadott ajánlás, mint ahogy a TNF- α gátlók immunogenitásának csökkentésére javasolható egyidejű immunmoduláns vagy immunosuppresszív szer adására sem.

A TNF- α gátlók és az ADA-ek szérumszintjének meghatározása és monitorozása fontos lépés lenne, de jelenleg ez világszerte is csak néhány laboratóriumban érhető el. A psoriasis kezelésére alkalmazott TNF- α gátlók közül a hatást csökkentő, neutralizáló antitestek kialakulására az infliximab és az adalimumab esetében lehet számítani, etanercept esetében ritka az antitestek megjelenése és általában nem neutralizáló jellegűek. Amennyiben az elsőként alkalmazott TNF- α gátló hatását veszti (szekunder hatásvesztés), akkor reális alternatíva egy másik TNF- α gátlóra váltani, hiszen ekkor jó terápiás válaszra lehet számítani, szemben a primer nonresponder esetekkel, ahol a második szer bevezetésekor eleve csak szuboptimális válasz valószínűsíthető (29). Fontos kérdés, hogy ki tudjuk-e választani valamilyen módon azon terápia refrakter betegeket, akik valószínűleg profitálhatnak egy második TNF- α gátlóra való váltásból. Erre több, egymástól független, RA-s betegeket vizsgáló tanulmány is azonos választ adott: nevezetesen, hogy azon betegek, akiknél kimutathatók ADA-ek a terápia ineffektivitásának hátterében (szekunder hatásvesztők) azok terápiás válasza lényegesen jobb lesz a második TNF- α gátlóra, mint az antitest negatív, de nem reagáló (primer válaszképtelen) betegeké. Gyaníthatóan ez utóbbiak lesznek, akik a TNF- α gátlásból egyébként sem profitálnának és alternatív hatásmechanizmusú szerre



1. ábra

Irodalomban javasolt döntési algoritmus TNF-α gátlók ineffektivitása esetén

szorulnak (20). Egy, a TNF-α gátlók ineffektivitása esetén javasolt, a gyógyszer-szinteket és az ADA-ek szérumszintjét is figyelembe vevő döntési algoritmust mutat be az 1. ábra (30).

Természetesen a psoriasisos betegek esetében ez a döntési algoritmus csak korlátozottan érvényesíthető, hiszen psoriasisban csak a fent említett három TNF-α gátló alkalmazása megengedett, hazánkban nem elérhető a szérumszint és ADA meghatározás illetve nem engedélyezett a biológiai terápiák szerek dózisének emelése vagy a dózissűrítés.

IRODALOM

- Langley R. G. B., Krueger G. G., Griffiths C. E. M.: Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* (2005) 64, 1118–1123.
- Burden A. D., Javed S., Bailey M. és mtsai: Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. *J Invest Dermatol* (1998) 110, 958–960.
- Veale D., Ritchlin C., Fitzgerald O.: Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* (2005) 65(suppl 2), 1126–1129.
- Mease P.: TNF alpha therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* (2004) 63, 755–758.
- Anderson P. J.: Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Clinical Implications of Their Different Immunogenicity Profiles *Semin Arthritis Rheum* (2005) 34(suppl 1), 19–22.
- Garcés S., Demengeot J., Benito-García E.: The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis *Ann Rheum Dis* (2013) 72, 1947–1955.
- Carascosa J. M.: Immunogenicity in Biologic Therapy: Implications for Dermatology *Actas Dermosifiliogr.* (2013) 104(6), 471–479.
- Maini R. N., Breedveld F. C., Kalden és mtsai: Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* (2004) 50, 1051–1065.
- Baert F., Noman M., Vermeire S. és mtsai: Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* (2003) 348, 601–8.
- Maini R. N., Breedveld F. C., Kalden J. R. és mtsai: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* (1998) 41, 1552–63.
- de Vries M. K., Wolbink G. J., Stapel S. O. és mtsai: Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis* (2007) 66, 1252–1254.
- Kress A.: Adalimumab—for use in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical review. *Abbott Laboratories Biologic Licensing Application*, 1–136. 12-24-02. Office of Therapeutics Research and Review; Division of Clinical Trial Design and Analysis; Immunology and Infectious Disease Branch.
- Bartelds G. M., Wijnbrandts C. A., Nurmohamed M. T. és mtsai: Clinical response to adalimumab: relationship to antiadalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2007) 66, 921–926.
- van Schouwenburg P. A., Bartelds G. M., Hart M. H. és mtsai: 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) 1–2, 82–8.
- van Schouwenburg P. A., van de Stadt L. A., de Jong R. N., van Buren E. E. L., Kruithof S., de Groot E., Hart M., van Ham S. M., Rispens T., Aarden L., Wolbink G. J., Wouters D.: Adalimumab elicits a restricted anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting functional neutralisation *Ann Rheum Dis* (2013) 72, 104–109.
- de Vries M. K., van der Horst-Bruinsma I. E., Nurmohamed M. T. és mtsai: Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Ann Rheum Dis*. (2009) Apr;68(4), 531–5.
- Dore R. K., Mathews S., Slechtman J., és mtsai: The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* (2007) 25, 40–46.
- Keystone E. C., Schiff M. H., Kremer J. M., Kafka S., Lovy M., DeVries T. és mtsai: Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* (2004) 50, 353–63.
- Klareskog L., Gaubitz M., Rodriguez-Valverde V. és mtsai: Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* (2011) 29, 238–47.

20. Jamnitski A., Bartelds G. M., Nurmohamed M. T. és mtsai: The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis.* (2011) 70, 284-8.
21. Reich K., Nestle F. O., Papp K. és mtsai: For the EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* (2005) 366, 1367-74.
22. Adisen E., Aral A., Aybay C., Gurer M. A.: Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: A pilot study *Journal of Dermatology* (2010) 37, 708-713.
23. Kavanaugh A., Krueger G. G., Beutler A. és mtsai: Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* (2007) 66, 498-505.
24. Menter A., Tying S. K., Gordon K. és mtsai: Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase iii trial. *J Am Acad Dermatol.* (2008) 58, 106-15.
25. Lecluse L. A., Driessen R. J. B., Spuls P. I. és mtsai: Extent and Clinical Consequences of Antibody Formation Against Adalimumab in Patients With Plaque Psoriasis. *Arch Dermatol.* (2010) 146(2), 127-132
26. Tying S., Gordon K. B., Poulin Y. és mtsai: Long-term Safety and Efficacy of 50 mg of Etanercept Twice Weekly in Patients With Psoriasis *Arch Dermatol* (2007) 143, 719-726.
27. Cozzani E., Burlando M., Parodi A.: Detetion of antibodies to anti-TNF agents in psoriatic patients: a preliminary study *G Ital Dermatol Venerol* (2013) 148, 171-174.
28. Jani M., Barton A., Warren R. B., Griffiths C. E. M., Chinoy H.: The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases *Rheumatology* (Oxford) (2014) 53(2), 213-222.
29. Hyrich K. L., Lunt M., Watson K. D., Symmons D. P., Silman A. J.: British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* (2007) 56, 13-20.
30. Vincent F. B., Morand E. F., Murphy K. és mtsai: 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, 165-178.

Érkezett: 2014. 03. 06.

Közlésre elfogadva: 2014. 03. 25.

A cikk megjelenését a Pfizer Kft. támogatta