

Mechanizmy immunologiczne odpowiedzialne za działania niepożądane leków biologicznych

Immunological mechanisms responsible for biologic agents' adverse reactions

MARTA SKOCZYŃSKA, PIOTR WILAND

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

W związku z coraz większą różnorodnością leków biologicznych zarejestrowanych w Polsce oraz coraz większą dostępnością terapii biologicznej w ramach programów lekowych w różnych specjalnościach medycznych, w niniejszej pracy opisano mechanizmy immunologiczne biorące udział w powstawaniu efektów niepożądanych terapii biologicznych. Przedstawiono problem działań niepożądanych w ujęciu prawnym i zestawiono aktualną klasyfikację działań niepożądanych leków biologicznych z analogiczną klasyfikacją działań niepożądanych leków konwencjonalnych. Zarysowano także metody profilaktyki i kierunki dalszych badań.

Zgodnie z klasyfikacją Pichlera z 2006r., wyróżnia się 5 podstawowych typów mechanizmów immunologicznych działań niepożądanych leków biologicznych: typ alfa – reakcje zależne od cytokin, w tym „burza” cytokinowa; typ beta – reakcje nadwrażliwości (opóźnionej lub natychmiastowej), związane między innymi z obecnością przeciwciał skierowanych przeciw cząsteczkom leku, typ gamma – reakcje związane z „zespołem nierównowagi immunologicznej” (autoimmunizacją lub immunosupresją); typ sigma – reakcje krzyżowe oraz typ ypsilon – reakcje o podłożu nieimmunologicznym, związane z niemożliwymi do przewidzenia efektami działania leku obserwowanymi *in vivo*.

Prawidłowa kwalifikacja chorego do terapii biologicznej oraz jego stałe monitorowanie pozostaje podstawą prewencji działań niepożądanych. Obecnie brak rekomendacji dotyczących prowadzenia terapii biologicznej pod kontrolą stężenia leku lub rutynowego oznaczania poziomu przeciwciał skierowanych przeciw cząsteczkom leku. Potrzebne są dalsze badania ukierunkowane na ocenę przydatności takiego monitoringu oraz stworzenia strategii odnośnie do prowadzenia chorych wymagających leczenia biologicznego.

Słowa kluczowe: działania niepożądane, leki biologiczne, mechanizmy immunologiczne

Summary

As the group of biologic agents registered in Poland is becoming more and more diversified and availability of therapeutic programs using these drugs in many medical specialties is increasing, the present work focuses on immunological mechanisms of adverse effects of biologic therapies. The problem of these drugs' adverse effects along with legal issues, the classification in juxtaposition to the classification for „conventional” drugs, as well as on the mechanisms underlying biologic therapies' side effects with some examples. Methods of prophylaxis and directions for possible future research are outlined.

According to Pichler's classification from 2006, there are 5 types of basic immunological mechanisms behind biologic agents' adverse effects: type alpha – reactions related to cytokines, including the „cytokine storm”; type beta – hypersensitivity reactions, which may be either immediate or delayed, with some of them related to anti – drug antibodies, type gamma – reactions caused by „immunological imbalance syndrome”, related either to immunosuppression or to autoimmunization; type sigma – cross reactivity and type ypsilon – non – immunological reactions, related to new and unexpected side effects observed *in vivo*.

Proper qualification to biologic treatment as well as the continuous monitoring are essential to adverse reactions' prevention. As of now there are no guidelines for monitoring either biologic drugs' through levels or routine tests for anti – drug antibodies levels. More research is needed in order to assess the potential usefulness of such monitoring, as well as to create strategies of further follow – up of patients undergoing biologic therapies.

Keywords: biological treatment, adverse effects, immunological mechanisms

© Alergia Astma Immunologia 2018, 23 (1): 14-23

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Marta Skoczyńska

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

tel. (71) 7343350, fax.: (71) 7343309

e-mail: marta.skoczynska@gmail.com

Wykaz skrótów:

ACR – *American College of Rheumatology*

ADA (ang. *anti - drug antibody*) – przeciwciało skierowane przeciwko cząsteczce leku

CDR (ang. *complementarity - determining region*) – region determinujący komplementarność

CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności

CIOMS – *Council for International Organizations of Medical Sciences*

DRESS (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) – reakcja na lek z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi

EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*) – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu

ELISA (ang. *enzyme - linked immunosorbent assay*) – test immunoenzymatyczny

EULAR – *European League Against Rheumatism*

Fc (ang. *fragment, crystallizable*) – fragment krystalizowalny

HIV (ang. *human immunodeficiency virus*) – ludzki wirus niedoboru odporności

HLA (ang. *human leukocyte antigen*) – ludzki antygen leukocytarny

HR (ang. *hazard ratio*) – współczynnik hazardu

iCAALL – *International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology*

IRIS (ang. *immune reconstitution inflammatory syndrome*) – zespół rekonstrukcji immunologicznej

KLMPCh – konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby

MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

NYHA – *New York Heart Association*

OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans

PIA (ang. *pH - shift anti - idiotypic antigen - binding*) – rodzaj testu wiążącego antygen

POCHP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

SJS (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*) – zespół Stevensa-Johnsona

TEN (ang. *toxic epidermal necrolysis*) – toksyczna nekroliza naskórka

TNF (ang. *tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworu

Treg – limfocyty T regulatorowe

Wstęp

W ostatnich latach znacząco wzrosła liczba leków biologicznych dostępnych w terapii schorzeń autoimmunologicznych z kręgu chorób reumatycznych, chorób skóry, układu nerwowego, pokarmowego oraz krążenia, jak również w leczeniu chorób związanych z alergiami, nowotworami czy zakażeniami [1].

Leki biologiczne w istotnym stopniu poprawiły rokowanie i jakość życia chorych na przewlekłe choroby zapalne. Ich stosowanie nie jest jednak pozbawione ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Podobnie jak efekty terapeutyczne, reakcje uboczne w większości przypadków wynikają z właściwości i budowy cząsteczek leków. Mogą one powstawać w mechanizmach immunologicznych związanym z reakcją cytokinową, nadwrażliwością, autoimmunizacją, immunosupresją czy reakcjami krzyżowymi. Objawy niepożądane terapii biologicznej mogą mieć u podłoża kilka z wymienionych mechanizmów jednocześnie. Część objawów powstaje w przeciągu kilku minut od podania leku, inne rozwijają się z opóźnieniem, niekiedy na przestrzeni wielu dni. Istotną rolę w ich powstawaniu odgrywają czynniki osobnicze, w tym czynniki dziedziczne [2].

Działania niepożądane leków w ujęciu prawnym

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia z 1972r., niepożądane działanie leku to każde „niekorzystne i niezamierzone lub niespodziewane działanie produktu leczniczego, występujące podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi w celach profilaktycznych, diagnostycznych, terapeutycznych lub dla modyfikacji funkcji fizjologicznych” [3]. W definicji zawartej w polskiej Ustawie z dnia 06.09.2001 Prawa Farmaceutycznego podkreślono dodatkowo, że nie można wykluczyć związku przyczynowego między zastosowaniem danego leku a wystąpieniem działania niepożądanego [4].

Do ciężkich niepożądanych działań leku, według raportu międzynarodowej organizacji *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) z 2001r., należą działania leku prowadzące do zgonu, zagrożenia życia, trwałego lub znacznego uszczerbku na zdrowiu, konieczności hospitalizacji lub jej przedłużenia o ponad 24 godziny, wad wrodzonych lub uszkodzeń płodu, a także inne działania niepożądane, uznane przez lekarza za ciężkie [5].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 17 lutego 2003r., obowiązkowi zgłoszenia w ciągu 15 dni podlegają działania niepożądane leku, które można określić jako ciężkie lub niemożliwe do przewidzenia, a także wszelkie reakcje powstające w mechanizmie anafilaksji, nadwrażliwości, idiosynkrazji, na skutek interakcji lekowych, zastosowania *off-label* lub występujące u chorych biorących udział w badaniu klinicznym, związane z błędnym przyjęciem dawki leku, podejrzeniem przeniesienia czynnika infekcyjnego z lekiem oraz brakiem skuteczności leku stosowanego w terapii chorób zagrażających życiu, jak również brakiem skuteczności szczepionek czy środków antykoncepcyjnych [6, 7].

Klasyfikacje działań niepożądanych leków „konwencjonalnych” i biologicznych

Do dzisiaj aktualna jest klasyfikacja działań niepożądanych leków „konwencjonalnych”, zaproponowana przez Rawlinsa i Thompsona w 1977r. Podzielili oni działania niepożądane na 6 następujących typów:

- typ **A** (ang. *augmented*) – reakcje zależne od farmakologicznych właściwości leku oraz jego dawki i w związku z tym możliwe do przewidzenia;
- typ **B** (ang. *bizarre*) – reakcje niezależne ani od właściwości farmakologicznych, ani od zastosowanej dawki leku; niemożliwe do przewidzenia (reakcje nadwrażliwości);

- typ **C** (ang. *chronic*) – reakcje zależne od właściwości toksycznych i dawki skumulowanej leku, występujące w przebiegu terapii przewlekłej;
- typ **D** (ang. *delayed*) – reakcje zależne od właściwości toksycznych leku i opóźnione w czasie;
- typ **E** (ang. *end of use*) – reakcje „z odbicia”, wywołane odstawieniem leku;
- typu **F** (ang. *failure*) – brak skuteczności leku [8].

Z uwagi na różnice zarówno w zakresie struktury, jak i mechanizmów działania w porównaniu do leków „konwencjonalnych” (tab. I), Pichler zaproponował osobną klasyfikację działań niepożądanych dla leków biologicznych. Wyróżnił 5 podstawowych typów działań niepożądanych, różniących się mechanizmem powstawania:

- typ alfa (α) – reakcje zależne od cytokin;
- typ beta (β) – reakcje nadwrażliwości (opóźnionej lub natychmiastowej);
- typ gamma (γ) – reakcje związane z „zespołem nierównowagi immunologicznej” (autoimmunizacją lub immunosupresją);
- typ sigma (δ) – reakcje krzyżowe;
- typ ypsilon (ϵ) – reakcje o podłożu nieimmunologicznym, związane z niemożliwymi do przewidzenia efektami działania leku obserwowanymi *in vivo* [9].

Działania niepożądane typu α

Reakcje niepożądane typu α powstają na skutek **nadmiernej stymulacji układu immunologicznego** poprzez **indukcję cytokin prozapalnych**, takich jak: interleukina - 1b, czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*, TNF) - alfa, interferon - alfa, - beta lub - gamma, interleukina - 6, interleukina - 8 czy składowe dopełniacza. Najczęściej towarzyszą im mało swoiste objawy grypopodobne: gorączka, osłabienie, bóle głowy, stawów i mięśni [10]. Rzadziej dochodzi do objawów ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów czy biegunki [11].

Toksyczność terapii biologicznych może być wynikiem wiązania **regionu determinującego komplementarność** (ang. *complementarity - determining region*, CDR) czą-

stecki leku biologicznego do miejsca docelowego (ang. *target*), wyzwalającego kaskadę dalszych reakcji. Objawy grypopodobne towarzyszące podaniu pierwszej infuzji lub iniekcji związane są najczęściej z aktywacją kaskady cytokin przez fragment krystalizowalny (ang. *fragment, crystallizable*, Fc) cząsteczki leku biologicznego. Na ogół objawy te z każdą kolejną dawką przybierają coraz mniejsze nasilenie i ustępują całkowicie w toku terapii [12].

Rzadkim, ale groźnym powikłaniem typu α , które powstaje na podłożu tzw. **burzy cytokinowej**, jest uogólniona reakcja zapalna prowadząca do niewydolności wielonarządowej, stanowiącej bezpośrednie zagrożenie życia. Burza cytokinowa może przebiegać pod postacią ostrej dermatozy, w tym zespołu Sweeta. Jednym z najbardziej spektakularnych przykładów tego zjawiska jest przykład skutków zastosowania humanizowanego przeciwciała anti-CD28 (TGN1412), którego podanie 6 chorym w ramach 1 fazy badania klinicznego spowodowało u wszystkich niewydolność wielonarządową [13].

Działania niepożądane typu β

Powikłania leczenia biologicznego typu β to działania powstające w mechanizmie nadwrażliwości, niezależnie od dawki i najczęściej niezależnie od poziomu IgE. U chorych leczonych różnymi inhibitorami TNF-alfa, w większości dotychczasowych badań, nie wykazano istotnych zależności pomiędzy występowaniem atopii, a częstością reakcji nadwrażliwości [14].

Johansson i wsp. w opracowaniu z 2004r. przedstawili podział reakcji nadwrażliwości na alergiczne, kiedy możliwe jest wykazanie mechanizmu immunologicznego (pod postacią odpowiedzi komórkowej lub humoralnej), oraz nie-alergiczne w pozostałych przypadkach. Wśród reakcji alergicznych wyróżnili natychmiastowe (IgE-zależne) oraz opóźnione (IgE-niezależne), w zależności od początku objawów oraz udziału odpowiednio przeciwciał IgE lub limfocytów [15].

W zbiorowej pracy międzynarodowych towarzystw alergologicznych (*the International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology*, iCAALL) przedstawiono uaktualnioną klasyfikację polekowych reakcji z nadwrażliwości (tab. II). Do objawów reakcji natychmiastowych zaliczono:

Tabela I. Porównanie właściwości leków „konwencjonalnych” i biologicznych [9]

	Leki konwencjonalne	Leki biologiczne
Wielkość	Małe cząsteczki (< 1 kDa)	Duże, złożone cząsteczki (>> 1 kDa) podobne do białek autologicznych
Skład	Homogeny	Heterogeny
Techniki produkcji	Synteza chemiczna	Techniki genetyki i inżynierii molekularnej
Zależność od temperatury	Termo – stabilne	Termo – wrażliwe
Metabolizm	Metabolizowane do cząsteczek aktywnych i nieaktywnych	Katabolizowane do aminokwasów
Interakcje	Zależne od cytochromu P450, częste interakcje lekowe	Niezależne od cytochromu P450, brak interakcji lekowych
Efekt	Farmakologiczny	Biologiczny – <i>target related</i>
Zależność dawka - efekt	Liniowa	Nieliniowa

pokrzywkę, nieżyt nosa, zapalenie spojówek, skurcz oskrzeli, anafilaksję oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego takie jak nudności, wymioty, biegunka czy ból brzucha. Z kolei wśród objawów reakcji opóźnionych wymieniono: późną pokrzywkę, osutkę plamisto-grudkową, *vasculitis*, toksyczną nekrolizę naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, zespół DRESS (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – reakcja na lek z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi), ostrą uogólnioną osutkę krostkową, a także reakcje narządowe pod postacią zapalenia wątroby, niewydolności nerek, zapalenia płuc czy cytopenii. Reakcje z nadwrażliwości ponownie podzielono na alergiczne (powstające w mechanizmie immunologicznym) i nie-alergiczne (bez udowodnionego podłoża immunologicznego). Zwrócono uwagę, że choć reakcje z nadwrażliwości z definicji są niemożliwe do przewidzenia, można się ich spodziewać m.in. u chorych, u których w przeszłości stwierdzono nadwrażliwość na stosowany obecnie lek lub lek z tej samej grupy. Podkreślono, że prewencja niepożądanych reakcji z nadwrażliwości pod postacią wolnego podawania wlewu leku oraz premedykacji sterydami i lekami antyhistaminowymi jest przydatna głównie w zapobie-

ganiu reakcjom nie-alergicznym, i może nie być skuteczna w przypadku reakcji anafilaktycznych zależnych od IgE [16].

Reakcje z nadwrażliwości **typu natychmiastowego** powstają najczęściej w ciągu minut (do 6 godzin), od momentu rozpoczęcia podawania leku. Ich patomechanizm jest niejasny; obecnie pod uwagę bierze się udział przeciwciał, cytokin w podwyższonych stężeniach, histaminy, a także aktywacji dopełniacza.

W przypadku leków podawanych podskórnie najczęściej dochodzi do powstania rumienia lub bąbla w miejscu iniekcji. Nasilenie reakcji może zanikać w miarę trwania terapii na skutek wykształcenia **tolerancji**. Reakcja może powtarzać się w miejscu pierwotnego wystąpienia przy podaniu kolejnych dawek leku (ang. **recall phenomenon**) [17].

Reakcje typu β dotyczą około 3-5% chorych leczonych lekami o cząsteczkach chimerycznych (np. infliksymabem czy rituksymabem), charakteryzujących się tym, że białko ludzkie stanowi większą część łańcucha polipeptydowego, a cała część zmienna jest pochodzenia mysiego [10]. Rzadziej dotyczą leków o cząsteczkach humanizowanych,

Tabela II. Aktualna klasyfikacja alergicznych reakcji na leki [16]

Typ	Rodzaj odpowiedzi immunologicznej	Mechanizm patofizjologiczny	Objawy kliniczne	Typowy czas od przyjęcia leku do wystąpienia objawów
I	IgE	Degranulacja mastocytów i bazofilów	Wstrząs anafilaktyczny Angioedema Pokrzywka Skurcz oskrzeli	1-6 godzin
II	IgG i układ dopełniacza	Cytotoksyczność zależna od IgG i układu dopełniacza	Cytopenia	5-15 dni
III	IgM lub IgG i układ dopełniacza lub FcR	Odkładanie kompleksów immunologicznych	Choroba posurowicza Pokrzywka Vasculitis	7-8 dni 7-8 dni 7-21 dni
IVa	Th1 (IFN- γ)	Zapalenie monocytarne	Wyprysk	1-21 dni
IVb	Th2 (IL-4 i IL-5)	Zapalenie eozynofilowe	Osutka plamisto-grudkowa Zespół DRESS*	Do kilku dni 2-6 tygodni
IVc	Cytotoksyczne limfocyty T (perforyna, granzym B, FasL)	Śmierć keratynocytów mediowana przez CD4 lub CD8	Osutka plamisto-grudkowa, krostkowa SJS**, TEN***	1-2 dni 4-28 dni
IVd	T cells (IL-8/CXCL8)	Zapalenie neutrofilowe	Ostra uogólniona osutka krostkowa	1-2 dni lub dłużej

* DRESS (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) – reakcja na lek z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi

** SJS (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*) – zespół Stevens'a-Johnsona

*** TEN (ang. *toxic epidermal necrolysis*) – toksyczna nekroliza naskórka

różniących się tym, że jedynie część hiper - zmienna jest pochodzenia mysiego, co czyni taką cząsteczkę mniej immunogenną. Podczas podawania leku drogą dożylną, może pojawić się gorączka, pokrzywka, a w najcięższych przypadkach anafilaksja. Większość reakcji jest jednak łagodna i ustępuje po zwolnieniu wlewu, podaniu leków antyhistaminowych, paracetamolu i/lub sterydów dożylnie [18].

Reakcje z nadwrażliwości **typu opóźnionego** powstają po upłygnięciu co najmniej 1 godziny od podania leku, a najczęściej kilku dni, i związane są m.in. z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczkom leku biologicznego (ang. *anti - drug antibody*, ADA). Z jednej strony, wiązanie tych przeciwciał do cząsteczek leku prowadzi do powstania **kompleksów immunologicznych** i aktywacji kaskady dopełniacza. Najczęściej obserwowanymi objawami są zapalenie małych naczyń (*vasculitis*), kłębuszkowe zapalenie nerek, czy choroba posurowicza. Z drugiej strony, **inaktywacja leku** na skutek jego wytrącenia w kompleksach immunologicznych prowadzi do zmniejszenia lub braku skuteczności terapii, co według klasyfikacji działań niepożądanych leków konwencjonalnych odpowiadałoby reakcji typu F (brak skuteczności terapii) [19, 20].

W opracowaniu Schaeferbeke'a i wsp. zwraca się uwagę na dwa możliwe warianty ADA:

- autoprzeciwciała skierowane przeciwko fragmentowi wiążącemu antygen (ang. *fragment, antygen-binding, Fab*) cząsteczki leku; neutralizujące, tzn. uniemożliwiający przyłączenie cząsteczki leku do cząsteczki TNF-alfa, których powstanie związane jest z fizjologiczną reakcją anty-idiotypową na obcy antygen i nie zależy od humanizacji cząsteczki leku; jest to główny typ ADA w przypadku adalimumabu, golimumabu, certolizumabu oraz infliksymabu;
- autoprzeciwciała skierowane przeciwko fragmentowi Fc cząsteczki leku i tworzące z nimi kompleksy; nie neutralizujące leku ale pośrednio wpływające na obniżenie jego aktywności poprzez zwiększony klirens; jest to główny typ ADA w przypadku etanerceptu [21].

Ryzyko powstania takich przeciwciał zależy m.in. od immunogenności leku biologicznego, drogi i sposobu jego podawania oraz jednoczesnego stosowania terapii innymi lekami immunosupresyjnymi. Częstość występowania ADA u chorych poddanych terapii zależy od zastosowanego inhibitora TNF-alfa (odpowiednio 2-5% dla etanerceptu, 44-78% dla infliksymabu i <1%-87%, średnio 20%, dla adalimumabu). Tak duża rozbieżność obserwowanej częstości ADA w zależności od autora może wynikać z różnych rodzajów stosowanych testów diagnostycznych. Zależy ona także od czasu trwania terapii i wzrasta w miarę leczenia. Podejrzewa się, że cząsteczki fuzyjne takie jak etanercept są w mniejszym stopniu immunogenne niż cząsteczki humanizowane, takie jak adalimumab, czy chimeryczne, jak np. infliksymab [21]. Obserwowano częstsze występowanie ADA także w przypadku leków podawanych dożylnie w porównaniu do leków podawanych podskórnym oraz w przypadku przerwania leczenia (np. na skutek infekcji czy planowego zabiegu) oraz u chorych u których nie osiągnięto terapeutycznego stężenia leku [21, 22].

Z kolei niektóre konwencjonalne leki immunosupresyjne wpływają na zmniejszenie ryzyka powstania ADA. W porównaniu do monoterapii inhibitorem TNF-alfa w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) czy choro-

by Leśniowskiego-Crohna, jednoczesne zastosowanie leku immunomodulującego (takiego jak metotreksat, azatiopryna czy 6-merkaptopuryna) zwiększa skuteczność inhibitorów TNF-alfa i zmniejsza poziom wykrywalnych ADA [23]. Szczególnie podkreśla się rolę metotreksatu, z uwagi na obserwowaną mniejszą o około 41% częstość występowania ADA w grupie chorych poddanych terapii skojarzonej metotreksatem i adalimumabem lub infliksymabem, w porównaniu do pacjentów otrzymujących adalimumab lub infliksymab w monoterapii [24].

Powszechnie stosowane testy immunologiczne wykonywane celem stwierdzenia obecności ADA, takie jak testy immunoenzymatyczne (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) czy testy wiążące antygen, nie wykrywają ADA w postaci związanej w kompleksy, co w przypadkach, gdy początkowo stężenie leku znacząco przekracza stężenie ADA uniemożliwia ich wczesną detekcję. Skuteczną techniką pozwalającą na wykazanie ADA zarówno w postaci wolnej, jak i związanej, jest test PIA (ang. *pH-shift anti-idiotypic antigen-binding*), wykorzystujący dysocjację kompleksów w środowisku o niższych wartościach pH [21].

Obecnie uważa się jednak, że w podejmowaniu decyzji odnośnie do chorych, u których nie udało się osiągnąć zadowalającego efektu terapeutycznego bardziej przydatne niż znajomość poziomu ADA mogą być wielokrotne oznaczenia stężenia leku w surowicy [25].

Poziomy terapeutyczne potwierdzają nieskuteczność leczenia, co skłania do zmiany leku na inny. Z kolei w razie stwierdzenia stężeń nieterapeutycznych, należy wziąć pod uwagę nieskuteczność i/lub immunizację. W związku z tym możliwych scenariuszów postępowania jest więcej: można zwiększyć dawkę, zmienić częstotliwość dawkowania, dodać lek immunomodulujący lub zamienić lek biologiczny na inny [13, 21, 24-29].

Przydatnym narzędziem w ocenie reakcji z nadwrażliwości na leki biologiczne są testy skórne, które przeprowadza się po upływie 4-6 tygodni od czasu wystąpienia danej reakcji. W przypadku reakcji powstających w mechanizmie IgE-zależnym (natychmiastowym), stosuje się testy punktowe lub śródskórne (w razie wyniku negatywnego testu punktowego). Z kolei w diagnostyce reakcji Ige-niezależnych (typu opóźnionego), preferowane są testy płatkowe lub testy śródskórne z opóźnionym odczytem. Zarówno czułość, jak i swoistość testów skórnych w przypadku leków biologicznych nie została do końca określona. Obecnie brakuje standaryzowanych komercyjnych testów wykrywających przeciwciała IgE skierowane przeciw lekom. „Złoty standard” diagnostyki polekowych reakcji z nadwrażliwości, niezależnie od ich mechanizmu, stanowi test prowokacji. Przeprowadza się go jednak stosunkowo rzadko, z uwagi na związane z nim ryzyko. Jest on przeciwwskazany u pacjentów którzy przebyli ciężką lub zagrażającą życiu reakcją z nadwrażliwości na dany lek. Przeprowadza się go jedynie w ostateczności, przynajmniej 1 miesiąc od czasu wystąpienia danej reakcji na lek, po rozważeniu zastąpienia leku wywołującego objawy nadwrażliwości bezpieczniejszą alternatywą, w ramach centrum specjalistycznego i pod ścisłym nadzorem osób wyszkolonych w działaniach resuscytacyjnych [16].

Odczulanie, zarówno w przypadku reakcji natychmiastowych, jak i opóźnionych, może umożliwić powrót do przerwanej wcześniej terapii [26]. Terminem tym określa

się uzyskanie tymczasowej tolerancji czy braku odpowiedzi na czynnik wywołujący niepożądaną reakcję polekową. Odczulanie powinno być rozważane przede wszystkim w sytuacji, gdy nie ma leku stanowiącego alternatywę dla leku wywołującego reakcję z nadwrażliwości, a dalsza terapia wydaje się konieczna. W przypadku nadwrażliwości natychmiastowej, brakuje rekomendacji dotyczących odczulania i zaleca się postępowanie według skutecznie przeprowadzonych dostępnych protokołów. W reakcjach opóźnionych, odczulanie budzi wiele kontrowersji. W opinii ekspertów można je przeprowadzić w przypadku reakcji o niewielkim nasileniu, takich jak np. zmiany skórne o typie wyprysku; brakuje danych na temat jego bezpieczeństwa w nasilonych reakcjach [16].

Kwestię bezpieczeństwa, kosztów i skuteczności odczulania poruszyli w swojej pracy Sloane i wsp. Analizowali grupę 370 chorych na nowotwory, zapalenia naczyń, choroby szpiku oraz układowe choroby tkanki łącznej, u których przeprowadzono 2177 procedur szybkiego odczulania (ang. *rapid drug desensitization*), w większości w trybie ambulatoryjnym. W trakcie odczulania u 93% pacjentów nie stwierdzono żadnych objawów lub obserwowano co najwyżej łagodne reakcje uczuleniowe; u 7% notowano reakcje uczuleniowe o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, nie powodującym jednak konieczności przerwania leczenia. Autorzy pracy uznali metodę szybkiego odczulania za opłacalną i bezpieczną dla pacjentów, u których z różnych względów zachodzi konieczność kontynuacji terapii lekiem, na który wystąpiło uczulenie [27].

Na bazie publikacji z bazy MEDLINE oceniano zagadnienie reakcji z nadwrażliwości towarzyszące stosowaniu w terapii nowotworowej przeciwciał monoklonalnych takich jak cetuksymab, rituksymab, trastuzumab, panitumumab, czy bewacyzumab. Występowały one rzadko (<5% chorych badanych), pod warunkiem zastosowania premedykacji. Wśród obserwowanych działań niepożądanych najczęstsze były reakcje z nadwrażliwości typu natychmiastowego (około 70-90%). Z uwagi na istotną częstość reakcji z nadwrażliwości typu opóźnionego, występujących już po podaniu pierwszej dawki leku, podkreślano rolę ściślego monitorowania pacjenta podczas podawania drugiego, trzeciego i kolejnych wlewn. W przypadku reakcji o nasileniu lekkim do umiarkowanego, zalecane jest zmniejszenie szybkości podawania infuzji lub czasowe przerwanie wlewu i terapię objawową, a kolejną dawkę leku biologicznego można podać najwcześniej po całkowitym ustąpieniu wszystkich objawów. W przypadku reakcji ciężkich należy rozważyć bezpowrotne odstawienie danego leku [28].

W przeglądzie artykułów z baz MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library oraz the Web of Knowledge, a także abstraktów z kongresów *European League Against Rheumatism* (EULAR) i *American College of Rheumatology* (ACR), uwzględniono ponad 10 tysięcy doniesień dotyczących chorych poddanych terapii biologicznej (w większości inhibitorami TNF-alfa) z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), spondyloartropatii, łuszczycy lub zapalnych chorób jelit, u których wykazano obecność ADA [30]. Na podstawie metaanalizy stwierdzono, że u chorych na RZS, w przypadku obecności ADA, notowano gorszą odpowiedź na leczenie biologiczne zarówno w pierwszym półroczu terapii (iloraz szans, ang. *odds ratio* (OR), 0.03; 95% przedział ufności, ang. *confidence interval* (CI), 0.01-0.21), jak i po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (OR 0.03; CI

0.00-0.30). Częściej dochodziło też u nich do przerwania terapii biologicznej (OR 3.53; 95% CI 1.60-7.82). U wszystkich chorych poddanych analizie, pacjenci seropozytywni wykazywali zwiększone ryzyko reakcji z nadwrażliwości (OR 3.97; 95% CI 2.36-6.67). Jednoczesne stosowanie w leczeniu konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (kLMPCh), w tym azatiopryny, zmniejszało ryzyko wystąpienia ADA (OR 0.32; 95% CI 0.25-0.42) [29].

W grupie 51 chorych na łuszczycę poddanych terapii inhibitorami TNF-alfa (18 otrzymywało etanercept, 15 - infliksymab i 18 - adalimumab) za pomocą testu ELISA zbadano obecność specyficznych przeciwciał skierowanych przeciw cząsteczkom leku biologicznego. Potwierdzono ją u 13,3% chorych otrzymujących infliksymab oraz u 16,6% otrzymujących adalimumab. Co ciekawe, nie stwierdzono ich u żadnego z pacjentów otrzymujących etanercept. Autorzy pracy postulują rutynowe badanie chorych, u których nie udaje się uzyskać zadowalającej odpowiedzi na leczenie, pod kątem występowania neutralizujących przeciwciał, w celu odpowiednio szybkiej zamiany danego leku biologicznego na inny. Ponadto wskazują na potencjalną wartość takich oznaczeń w przewidywaniu oraz zapobieganiu ostrym i ciężkim działaniom niepożądanym leków biologicznych u chorych seropozytywnych [31].

Działania niepożądane typu γ

Reakcje niepożądane typu γ w przebiegu terapii niektórymi lekami biologicznymi związane są z **zespołem nierównowagi immunologicznej**, którego spektrum obejmuje z jednej strony immunosupresję, a z drugiej autoimmunizację.

Obniżenie odporności, które wynika z mechanizmu działania części leków biologicznych, i które zgodnie z klasyfikacją dla leków konwencjonalnych można by zaliczyć do reakcji typu A (możliwych do przewidzenia i zależnych od dawki), skutkuje **zwiększonym ryzykiem wystąpienia infekcji**, w tym zakażeń oportunistycznych, takich jak gruźlica (m.in. po zastosowaniu inhibitorów TNF-alfa, jako że TNF jest jedną z głównych cytokin ochronnych przed prątkiem gruźlicy), półpasiec i listerioza, a także postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, związanej z reaktywacją wirusa polyoma JC (m.in. po zastosowaniu rituksymabu czy natalizumabu). W tym ostatnim przypadku należy odstawić lek i poddać pacjenta plazmaferezom. Podejmując się skuteczne próby leczenia interleukiną 2 i pulsami metyloprednizolonu [31, 32].

W przypadku wystąpienia infekcji oportunistycznej, jednym z groźnych powikłań będącym skutkiem odstawienia leku biologicznego jest **zespół rekonstrukcji immunologicznej** (ang. *immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS). Zespół ten opisywano początkowo u chorych zarażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV) po odstawieniu terapii antyretrowirusowej [33]. W jego przebiegu obserwuje się po odstawieniu leczenia immunosupresyjnego nasiloną odpowiedź immunologiczną na infekcję oportunistyczną pod postacią ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, co paradoksalnie przyczynia się do gorszego przebiegu zakażenia [34]. Zjawisko to opisano także u chorych po odstawieniu inhibitorów TNF-alfa z powodu stwierdzonej w trakcie terapii gruźlicy lub ostrej niewydolności oddechowej o nieznanym podłożu, u których doszło do rozwoju ciężkich postaci gruźlicy pozapłucnej zakończonych zgonem.

W opinii części autorów należy rozważyć kontynuację terapii inhibitorami TNF-alfa u pacjentów ze stwierdzoną w trakcie leczenia gruźlicą, szczególnie w przypadku gruźlicy rozsianej, w celu zapobiegania IRIS [35, 36].

Stosowanie niektórych leków biologicznych, takich jak inhibitory TNF-alfa, obarczone jest także **zwiększonym długoterminowym ryzykiem wystąpienia nowotworów**, przede wszystkim chłoniaków i raka skóry innego niż czerniak. Jednak jak wskazują przeprowadzone ostatnio badania, w grupie chorych stosujących leki biologiczne ryzyko to jest porównywalne do ryzyka obserwowanego w grupie pacjentów stosujących kLMPCh [37, 38]. W przeprowadzonej analizie 6806 przypadków pacjentów leczonych LMPCh (spośród których 1566 otrzymywało metotreksat; 904 kLMPCh; 3761 inhibitory TNF-alfa; 408 abatacept i 167 rituksymab), w porównaniu z metotreksatem, u chorych leczonych innymi kLMPCh (współczynnik hazardu, ang. *hazard ratio* (HR), 0.17, 95% CI 0.05-0.65) oraz inhibitorami TNF-alfa (HR 0.29, 95% CI 0.05-0.65) wykazano mniejsze ryzyko nowotworzenia. Z kolei u chorych otrzymujących abatacept lub rituksymab stwierdzono podobne ryzyko wystąpienia nowotworu co w przypadku leczenia metotreksatem (HR odpowiednio 1.55 i 0.42, 95% CI odpowiednio 0.40-5.97 i 0.07-2.60) [39].

Do spektrum reakcji niepożądanych typu γ należą także objawy będące wyrazem **autoimmunizacji**. Najlepiej poznane reakcje tego typu dotyczą inhibitorów TNF-alfa i obejmują:

- ujawnienie lub indukcję nowych chorób autoimmunologicznych takich jak zespół tocznio-podobny, twardzina układowa, łysienie plackowate, zespół Guillain-Barré, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby czy kłębuszkowe zapalenie nerek;
- wykwity łuszczycy-podobne, *vasculitis* czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego, powstające jako paradoksalne działania niepożądane związane ze zwiększoną odpowiedzią limfocytów Th17 i zmniejszeniem liczby krążących limfocytów T regulatorowych (Treg);
- atopowe zapalenie skóry, związane z przesunięciem równowagi Th1-Th2 i nadprodukcją IL-17 [19, 40].

Działania niepożądane typu δ

Reakcje tego typu powstają w mechanizmie **reakcji krzyżowych**, związanych ze zjawiskiem **mimikry antygenowej**, tj. ekspresji antygenów docelowego zarówno w chorych, jak i w zdrowych tkankach. Przykładem takiej reakcji jest powstawanie wykwitów trądziko-podobnych po zastosowaniu inhibitora receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) w terapii m.in. niedrobnokomórkowego raka płuc na skutek reakcji z receptorami EGFR obecnymi zarówno w docelowych komórkach nowotworowych, jak i w skórze [41].

Jednym z czynników potencjalnie wpływających na występowanie reakcji niepożądanych typu *off-target* jest polimorfizm genów kodujących ludzkie antygeny leukocytarne (ang. *human leukocyte antigen*, HLA). Wielka różnorodność domen wiążących na powierzchni HLA zwiększa ryzyko krzyżowego związania cząsteczki leku biologicznego u predysponowanych chorych oraz wystąpienia reakcji mediowanej przez limfocyty T. Dotychczas udokumentowano tego typu interakcję pomiędzy abacavirem i HLA - B*57:01 [42].

Działania niepożądane typu ϵ

Mechanizm powstawania reakcji typu ϵ jest złożony i w dużej mierze nieznan. Do tej grupy działań niepożądanych należą obserwowane *in vivo* nowe i niemożliwe do przewidzenia efekty uboczne leków biologicznych.

Przykładem reakcji tego typu jest nasilenie niewydolności krążenia przez inhibitory TNF-alfa, potwierdzone przez wyniki dużych randomizowanych prób klinicznych przeprowadzonych na grupie chorych z rozpoznaną niewydolnością serca w skali *New York Heart Association* (NYHA) w klasie III-IV, leczonych etanerceptem (badanie RENEWAL: RENAISSANCE i RECOVER z 2002r.) oraz infliksymabem (badanie ATTACH z 2003r. [43].

Wyniki tych badań były o tyle zaskakujące, że dobrze znane jest niekorzystne i plejotropowe działanie czynnika TNF-alfa na komórki serca, a także fakt, że jego ekspresja przez kardiomiocyty koreluje z ciężkością niewydolności serca. Badacze spodziewali się raczej poprawy funkcji układu krążenia w przebiegu terapii za pomocą antagonistów czynnika TNF-alfa [44].

Mechanizmy progresji niewydolności serca w przebiegu leczenia inhibitorami TNF-alfa przedstawiła w swojej pracy E. Sinagra wraz ze współpracownikami, wskazując m.in. na możliwą nadekspresję czynnika TNF-alfa w niewydolnym sercu jako przejaw mechanizmu adaptacyjnego. W przypadku infliksymabu możliwa jest także reakcja paradoksalna lub ewentualnie selektywna toksyczność w wyniku wiązania cząsteczek dopełniacza do antygenów TNF-alfa prezentowanego na powierzchni kardiomiocytów [45].

Na podstawie tych badań niewydolność serca w klasie NYHA III/IV uznano za przeciwwskazanie bezwzględne, a w klasie NYHA I/II za przeciwwskazanie względne, do terapii inhibitorami TNF-alfa. Leczenie należy przerwać u pacjentów, u których pojawiają się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub nasilenie istniejących objawów.

W metaanalizie danych dotyczących ponad 18 tysięcy chorych na łuszczycę biorących udział w 38 kontrolowanych randomizowanych badaniach klinicznych, zaczerpniętych z baz Cochrane Library, MEDLINE, Embase, *U.S. Food and Drug Administration*, *European Medicines Agency*, a także z baz należących do firm farmaceutycznych oraz 5 rejestrów badań klinicznych, nie stwierdzono zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów stosujących terapię biologiczną (adalimumab, etanercept, infliksymab, secukinumab, iksekizumab lub ustekinumab) w porównaniu do chorych leczonych lekami konwencjonalnymi lub otrzymującymi placebo (OR 1,45, 95% CI 0,34–6,24), niezależnie od rodzaju leku biologicznego [46].

Z kolei w prospektywnym badaniu PSOLAR obejmującym 12095 chorych na łuszczycę otrzymujących leczenie biologiczne, stwierdzono zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek leczenie immunosupresyjne (HR 1.954; p = 0.005). Nie wykazano przy tym istotnych różnic pomiędzy chorymi otrzymującymi leki konwencjonalne, a chorymi otrzymującymi leczenie biologiczne [47].

Zestawienie najczęstszych działań niepożądanych wybranych leków biologicznych z uwzględnieniem powyższej klasyfikacji przedstawiono w tabeli III.

Tabela III. Klasyfikacja najczęstszych działań niepożądanych dla wybranych leków biologicznych [9]

Lek biologiczny	Działanie niepożądane	Klasyfikacja
Inhibitory TNF-alfa Infliksymbab Rituksymbab	Ostre i opóźnione reakcje nadwrażliwości	Typ β
	Zakażenia	Typ γ
	Paradoksalne: <i>vasculitis</i> , <i>colitis</i> , wykwity łuszczycopodobne	Typ γ
	Autoimmunologiczne: zespół tocznio - podobny, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, tarczycy	Typ γ
	Niewydolność serca	Typ ε
Natalizumab	Ostre i opóźnione reakcje nadwrażliwości	Typ β
	Zakażenia: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	Typ γ
	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, tarczycy	Typ γ
Ustekinumab	Opóźnione reakcje nadwrażliwości (choroba posurowicza)	Typ β
	Zakażenia	Typ γ

Profilaktyka działań niepożądanych leków biologicznych

Większości efektów ubocznych terapii biologicznych można uniknąć poprzez prawidłową kwalifikację, uwzględniającą badania przesiewowe, i monitorowanie chorych w profilaktyce pierwotnej, oraz wczesne interwencje polegające na przynajmniej czasowym przerwaniu leczenia, i ewentualnie zamianie leku na inny w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów niepożądanych w profilaktyce wtórnej.

Prewencja wyżej opisanych działań niepożądanych terapii biologicznej, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego poszczególnych dostępnych preparatów obejmuje profilaktykę zakażeń, screening w kierunku utajonych infekcji, takich jak gruźlica czy wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, badania przesiewowe w kierunku nowotworów, ostrożne stosowanie terapii biologicznej u pacjentek w ciąży lub podczas laktacji oraz u chorych z rozpoznaną niewydolnością krążenia czy przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Profilaktyka zakażeń

W przypadku rozpoznania nowego zakażenia lub jego reaktywacji, przed rozpoczęciem leczenia biologicznego lub w jego trakcie, nie wolno ani rozpoczynać ani kontynuować terapii biologicznej, do czasu opanowania zakażenia.

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania w celu wykrycia zarówno czynnego, jak i utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy: szczegółowy wywiad lekarski, badania przesiewowe, np. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej. W przypadku podejrzenia gruźlicy utajonej (latentnej), należy zalecić konsultację u lekarza specjalizującego się w leczeniu gruźlicy.

W przypadku rozpoznania gruźlicy utajonej, przed rozpoczęciem terapii należy zastosować leczenie przeciwgruźlicze. Należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruź-

liczego również w przypadku pacjentów, którzy mieli w przeszłości czynną lub utajoną gruźlicę i u których nie jest możliwe potwierdzenie przebiecia odpowiedniego leczenia oraz u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko gruźlicy pomimo ujemnego wyniku badania w kierunku gruźlicy. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń, w tym również gruźlicy, przed, podczas i po zakończeniu leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia biologicznego należy także wykluczyć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV) i C (ang. *hepatitis C virus*, HCV). W przypadku pacjentów seropozytywnych zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby.

Należy unikać łączenia w terapii anakinry (antagonista interleukiny - 1) lub abataceptu (modulator CD28) z inhibitorem TNF-alfa z uwagi na częstsze występowanie ciężkich zakażeń oraz neutropenii.

Profilaktyka nowotworów

Prewencja chorób onkologicznych u pacjentów bez przeszłości nowotworowej polega przede wszystkim na przeprowadzeniu w ramach kwalifikacji badań takich jak mammografia, cytologia, badanie ginekologiczne, rentgenogram klatki piersiowej czy oznaczenie markerów nowotworowych oraz ich okresowe powtarzanie. W przypadku leczenia ze wskazań poza-onkologicznych, należy zachować szczególną ostrożność decydując o leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których rozwinął się proces nowotworowy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek inhibitora TNF-alfa u pacjentów z POChP oraz u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone z powodu nałogowego palenia tytoniu.

Profilaktyka autoimmunizacji

Jeśli w wyniku stosowania produktu u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na nową chorobę autoimmunologiczną, leczenie musi zostać przerwane. Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami TNF-alfa u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi o charakterze demielinizacyjnym należy dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem inhibitorem TNF.

Wnioski

Powikłania terapii biologicznej są zjawiskiem częstym, nabierającym coraz większego i bardziej interdyscyplinarnego znaczenia ze względu na stale wydłużającą się listę

zarejestrowanych preparatów i wskazań do ich stosowania oraz rosnącą liczbę chorych objętych leczeniem biologicznym w Polsce. Prawidłowa kwalifikacja chorego do terapii biologicznej oraz jego stałe monitorowanie pozostaje podstawą prewencji działań niepożądanych. Obecnie brak rekomendacji odnośnie do prowadzenia terapii biologicznej pod kontrolą stężenia leku lub rutynowego oznaczania ADA. Potrzebne są dalsze badania ukierunkowane na ocenę przydatności takiego monitoringu oraz stworzenia strategii odnośnie do dalszego prowadzenia chorych wymagających leczenia biologicznego [48].

Piśmiennictwo

- Lee SJ, Kavanaugh A. Adverse reactions to biologic agents: Focus on autoimmune disease therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 900-5.
- Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 612-27.
- WHO. WHO Technical Report No. 498. International Drug Monitoring: The Role of National Centres [Online].; 1972. <https://www.who-umc.org/media/2680/who-technical-report-498.pdf>. Accessed November 28, 2017.
- Ustawa z dnia z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381).
- CIOMS. Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group.; 2001. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Group5_Pharmacovigilance.pdf. Accessed November 28, 2017.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia Z Dnia 17 Lutego 2003 R. W Sprawie Monitorowania Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych. Dz.U. 2003 nr 47 poz. 405 <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20030470405/T/D20030405.pdf>. Accessed November 28, 2017.
- Wielka-Hojeńska A, Łapiński Ł. Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne. *Farm Pol* 2010; 66: 275-88.
- Rawlins MD TJ. Pathogenesis of adverse drug reactions. (w) Davies DM (red.). *Textbook of Adverse Drug Reactions*. Oxford: Oxford University Press; 1977.
- Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006; 61: 912-20.
- Aubin F, Carbonnel F, Wendling D. The complexity of adverse side-effects to biological agents. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 257-62.
- Descotes J, Gouraud A. Clinical immunotoxicity of therapeutic proteins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 1537-49.
- Clarke JB. Mechanisms of Adverse Drug Reactions to Biologics. (w) *Handbook of Experimental Pharmacology*. Barrett JE (red.). Springer 2010; 453-74.
- Khan DA. Hypersensitivity and immunologic reactions to biologics: opportunities for the allergist. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2016; 117: 115-20.
- Benucci M, Manfredi M, Saviola G, et al. Correlation between atopy and hypersensitivity reactions during therapy with three different TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 27: 333-6.
- Johansson SGO, O 'b Hourihane J, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
- Zeltser R, Valle L, Tanck C, et al. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol* 2001; 137: 893-9.
- Barbaud A, Granel F, Waton J, Poreaux C. How to manage hypersensitivity reactions to biological agents? *Eur J Dermatol* 21: 667-74.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 242-51.
- Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 707-18.
- Schaeferbeke T, Truchetet M-E, Kostine M, et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology* 2016; 55: 210-20.
- Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 1226-31.
- Xu Z, Davis HM, Zhou H. Clinical impact of concomitant immunomodulators on biologic therapy: Pharmacokinetics, immunogenicity, efficacy and safety. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: S60-S74.
- 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: 1947-55.
- Mulleman D, Lin DCM, Ducourau E, et al. Trough Infliximab Concentrations Predict Efficacy and Sustained Control of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 1.
- Isabwe GAC, de las Vecillas Sanchez L, Castells M. Management of adverse reactions to biologic agents. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38: 409-18.
- Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 497-504.
- Lenz H-J. Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. *Oncologist* 2007; 12: 601-9.
- Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of Monoclonal Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Used in Chronic Immune-Mediated Inflammatory Conditions. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1416.
- Dubey D, Zhang Y, Graves D, et al. Use of interleukin-2 for management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and review of literature. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 211-15.
- Cozzani E, Burlando M, Parodi A. Detection of antibodies to anti-TNF agents in psoriatic patients: a preliminary study. *G Ital Dermatol Venereol* 2013; 148: 171-4.

32. Calabrese L. A rational approach to PML for the clinician. *Cleve Clin J Med* 2011; 78: S38-S41.
33. Knysz B, Rogowska-Szadkowska D, Gąsiorowski J, Gładysz A. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej jako następstwo skutecznej terapii antyretrowirusowej. *Postepy Hig Med Dosw.* (online) 2005; 59: 180-7.
34. Gupta M, Jafri K, Sharim R, et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated with Biologic Therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 499.
35. Miyoshi S, Takasaki J, Mine S, et al. Fatal Unusual Miliary Tuberculosis in which a Patient Developed Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Infliximab: An Autopsy Case Report. *Intern Med* 2017; 56: 1079-83.
36. Tanaka T, Sekine A, Tsunoda Y, et al. Central Nervous System Manifestations of Tuberculosis-associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome during Adalimumab Therapy: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med* 2015; 54: 847-51.
37. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR, et al. Tumor necrosis factor γ inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 48-58.
38. Wadström H, Frisell T, Askling J, et al. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1605.
39. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M, et al. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43: 489-97.
40. Toussirot É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD open* 2016; 2: e000239.
41. Peuvrel L, Bachmeyer C, Reguiat Z, et al. Semiology of skin toxicity associated with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Support Care Cancer* 2012; 20: 909-21.
42. Illing PT, Purcell AW, McCluskey J. The role of HLA genes in pharmacogenomics: unravelling HLA associated adverse drug reactions. *Immunogenetics* 2017; 69: 617-30.
43. Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JGF. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 559-61.
44. Feldman AM, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 537-44.
45. Sinagra E, Perricone G, Romano C, Cottone M. Heart failure and anti tumor necrosis factor-alpha in systemic chronic inflammatory diseases. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 385-92.
46. Rungapiromnan W, Warren R, Griffiths C, et al. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2017; 176: 849-50.
47. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 1441-8.
48. Mok CC, Tsai WC, Chen DY, Wei JCC. Immunogenicity of anti-TNF biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16: 201-11.