



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo original

# O maior índice de massa corporal e a presença de anticorpos antifármacos predizem a interrupção no uso de agentes anti-TNF em pacientes sul-coreanos com espondiloartrite axial



Jiwon Hwang<sup>a</sup>, Hye-Mi Kim<sup>b</sup>, Hyemin Jeong<sup>c</sup>, Jaejoon Lee<sup>c</sup>, Joong Kyong Ahn<sup>d</sup>, Eun-Mi Koh<sup>c</sup>, Eun-Suk Kang<sup>e,\*</sup> e Hoon-Suk Cha<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> National Police Hospital, Department of Internal Medicine, Seoul, Coreia do Sul

<sup>b</sup> Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Coreia do Sul

<sup>c</sup> Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Department of Medicine, Seoul, Coreia do Sul

<sup>d</sup> Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Department of Internal Medicine, Seoul, Coreia do Sul

<sup>e</sup> Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Seoul, Coreia do Sul

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

### Histórico do artigo:

Recebido em 10 de maio de 2016

Aceito em 8 de outubro de 2016

On-line em 15 de novembro de 2016

### Palavras-chave:

Adalimumabe

Anticorpos antifármacos

Espondiloartrite axial

Infliximabe

Inibidores da necrose tumoral

## R E S U M O

**Objetivo:** O desenvolvimento de anticorpos antifármacos (ADAb) contra o fator de necrose tumoral (TNF) é uma explicação provável para a falha dos anti-TNF em pacientes com espondiloartrites (EspA). O presente estudo determinou a presença e as implicações clínicas dos ADAb em pacientes com EspA axiais.

**Métodos:** De acordo com os critérios de classificação para EspA axial da *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, recrutaram-se consecutivamente pacientes tratados com adalimumabe ou infliximabe. Coletaram-se amostras de soro no momento da entrada no estudo para medir os níveis de ADAb e de fármaco.

**Resultados:** Dos 100 pacientes, a duração média de uso dos anti-TNF atuais foi de  $22,3 \pm 17,9$  meses. Os ADAb foram detectados em cinco de 72 pacientes em uso de adalimumabe, em comparação com cinco de 28 usuários de infliximabe (6,9% vs. 17,9%). Os pacientes ADAb-positivos tinham um índice de massa corporal maior do que aqueles ADAb-negativos, tanto entre indivíduos em uso de adalimumabe ( $28,4 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$  vs.  $24,3 \pm 2,9 \text{ kg/m}^2$ , respectivamente,  $p=0,01$ ) quanto de infliximabe ( $25,9 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$  vs.  $22,6 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$  respectivamente,  $p=0,02$ ). Durante o período médio de seguimento de 15 meses, a suspensão do fármaco ocorreu com maior frequência no grupo ADAb-positivo do que no grupo ADAb-negativo (30,0% vs. 6,5%, respectivamente,  $p=0,04$ ). Na regressão logística, a positividade no ADAb (OR = 5,85, IC 95% 1,19 a 28,61,  $p=0,029$ ) e o IMC (OR = 4,35, IC 95% 1,01 a 18,69,  $p=0,048$ ) esteve associada a um maior risco de interromper o tratamento com anti-TNF.

\* Autores para correspondência.

E-mails: esk.kang@samsung.com (E. Kang), hoonsuk.cha@samsung.com (H. Cha).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.10.001>

0482-5004/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusões:** Os resultados do presente estudo sugerem que a presença de ADAb contra o adalimumabe e o infliximabe, bem como um IMC mais alto, pode prever a subsequente interrupção do fármaco em pacientes com EspA axial.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Higher body mass index and anti-drug antibodies predict the discontinuation of anti-TNF agents in Korean patients with axial spondyloarthritis

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Adalimumab  
Anti-drug antibody  
Axial spondyloarthritis  
Infliximab  
Tumor necrosis inhibitors

**Objective:** The development of anti-drug antibodies (ADAbs) against tumor necrosis factor (TNF) inhibitors is a likely explanation for the failure of TNF-inhibitors in patients with spondyloarthritis (SpA). Our study determined the existence and clinical implications of ADAbs in axial SpA patients.

**Methods:** According to the Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial SpA, patients treated with adalimumab or infliximab were recruited consecutively. Serum samples were collected at enrollment to measure ADAb and drug levels.

**Results:** Of 100 patients, the mean duration of current TNF inhibitor use was  $22.3 \pm 17.9$  months. ADAbs were detected in 5 of 72 adalimumab users compared to 5 of 28 infliximab users (6.9% vs. 17.9%). ADAb-positive patients had a significantly higher body mass index than ADAb-negative patients among both adalimumab ( $28.4 \pm 5.9 \text{ kg/m}^2$  vs.  $24.3 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ , respectively,  $p=0.01$ ) and infliximab users ( $25.9 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$  vs.  $22.6 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$ , respectively,  $p=0.02$ ). During the median 15-month follow-up period, drug discontinuation occurred more frequently in the ADAb-positive group than the ADAb-negative group (30.0% vs. 6.5%, respectively,  $p=0.04$ ). In logistic regression, ADAb positivity (OR=5.85, 95% CI 1.19–28.61,  $p=0.029$ ) and BMI (OR=4.35, 95% CI 1.01–18.69,  $p=0.048$ ) were associated with a greater risk of stopping TNF inhibitor treatment.

**Conclusions:** Our result suggests that the presence of ADAbs against adalimumab and infliximab as well as a higher BMI can predict subsequent drug discontinuation in axial SpA patients.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

O advento dos inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) representou um avanço no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide (AR), as espondiloartropatias (EspA), a psoríase e a doença inflamatória intestinal (DII). Não apenas a espondilite anquilosante (EA), mas também a forma não radiográfica da EspA axial, tem se beneficiado desses fármacos com uma taxa de resposta de 60 a 70%.<sup>1-3</sup> Independentemente disso, uma proporção considerável de pacientes com EspA não consegue responder *ab initio* (falha primária) ou os inibidores perdem sua eficácia ao longo do tempo, apesar da boa resposta inicial (falha secundária).<sup>4,5</sup> Alguns pacientes também podem precisar interromper o tratamento com inibidores do TNF em decorrência de eventos adversos significativos.<sup>6</sup>

Recentemente, a imunogenicidade tem sido implicada como uma causa da falha na resposta, porque todos os produtos biológicos, inclusive os anti-TNF, têm um potencial imunogênico. O desenvolvimento de anticorpos antifármacos

(ADAb) leva a níveis baixos ou indetectáveis do fármaco, o que resulta em falha ou perda da eficácia do fármaco e efeitos adversos; esse fenômeno foi bem documentado em pacientes com AR e doença de Crohn (DC).<sup>7,8</sup> Na atualidade, foram detectados ADAb contra o infliximabe (IFX), o adalimumabe (ADL) e o golimumabe (GLM) em pacientes com EspA; existem relatos sobre as associações desses ADAb com a resposta clínica.<sup>9</sup> Além dos ADAb, há outros fatores que afetam a farmacocinética dos anti-TNF, como o uso concomitante de fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs), especialmente o metotrexato, o grau de inflamação sistêmica (p. ex., albumina sérica, proteína C-reativa e carga do TNF), o peso corporal e o gênero.<sup>10</sup> Historicamente, entretanto, os ADAb contra o IFX foram mais frequentemente observados em pacientes com AR em comparação com pacientes com EA. Acredita-se que isso seja decorrente do uso de doses mais elevadas de IFX em pacientes EspA axial.<sup>11</sup> Descreve-se que a terapia combinada com agente biológico e imunomoduladores também previne o desenvolvimento de ADAb em pacientes com AR e DC.<sup>12,13</sup> Em relação aos DMARDs, não há evidência sólida que apoie seu uso na EspA axial.

Os estudos anteriores dos ADAb em pacientes com EspA centraram-se principalmente na incidência de ADAb e seus efeitos na população ocidental. Fez-se o presente estudo para investigar se os ADAb ocorrem em pacientes sul-coreanos com EspA axial e o significado clínico disso. Além disso, investigou-se se fatores como o peso corporal e o tabagismo afetam os níveis de ADAb em pacientes sul-coreanos com EspA.

## Métodos

### Desenho do estudo e pacientes

Estudo observacional ambiperspectiva. De maio de 2012 a abril de 2013, recrutaram-se consecutivamente 100 pacientes com EspA axial de um hospital terciário único. Mediram-se os níveis de ADAb e os fármacos em 89 pacientes com EA, nove com DII associada à EspA, um com EspA psoriática e um caso de EspA axial indiferenciada. Todos os pacientes atenderam aos critérios de classificação para EspA axial da *Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)*.<sup>14</sup> Os pacientes com EA atenderam também aos Critérios de Nova York modificados de 1984.<sup>15</sup> Ao entrar no estudo, eles foram tratados com ADL ou IFX depois de não responder a pelo menos dois fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou outros tipos de anti-TNF. O ADL foi administrado por via subcutânea em dose de 40 mg a cada duas semanas. O IFX foi administrado por via intravenosa a 5 mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e a cada 8 semanas a partir de então. Os intervalos de dosagem para ambos os fármacos foram ajustados segundo a atividade da doença e a decisão clínica do médico. A atividade da doença foi classificada pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*; calculou-se a diferença na pontuação entre o início do estudo e o momento da amostragem ou última observação. Em revisão retrospectiva de prontuários médicos ou por meio de avaliações prospectivas, analisaram-se as seguintes variáveis: dados demográficos, dados laboratoriais (inclusive a velocidade de hemossedimentação [VHS] e o nível de proteína C-reativa [PCR]), escore no BASDAI, uso concomitante de AINEs ou DMARDs, presença de infecções (inclusive infecção por tuberculose latente ou reativada), efeitos colaterais (inclusive reação à infusão ou reação no local injetado) e a causa para a comutação ou interrupção dos anti-TNF. Não foi possível determinar o status de tabagismo de todos os participantes e os resultados que se conseguiu obter foram mostrados entre parênteses para cada item nas tabelas. A infecção latente por tuberculose foi diagnosticada por médicos pneumologistas experientes com base em um resultado positivo no teste QuantiFERON-TB Gold In-tube (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Austrália) e achados da radiografia de tórax. Foi calculado o índice de massa corporal (IMC) na entrada no estudo; os pacientes foram divididos em três categorias segundo o IMC de acordo com a classificação do *National Institute of Health*:<sup>16</sup> IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> normal; IMC de 25 a 30 kg/m<sup>2</sup> sobrepeso; IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> obeso. Os pacientes com um período de seguimento de seis meses ou mais após a amostragem foram incluídos nas análises estatísticas pós-amostragem. O protocolo de estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional do *Samsung Medical Center* e

todos os participantes forneceram um consentimento informado por escrito.

### Mensuração das concentrações de fármaco e ADAb

Coletaram-se amostras de sangue no momento da entrada no estudo, antes da próxima injeção de ADL ou infusão de IFX. Mediram-se o nível sérico de vale dos fármacos (ADL ou IFX) e a quantidade de ADAb (anti-ADA ou anti-IFX) por ensaio de imunoadsorção enzimática (TNF $\alpha$ -Blocker-Monitoring and TNF $\alpha$ -Blocker ADA, Immundiagnostik AG, Bensheim, Alemanha). Fez-se o ELISA de acordo com as instruções do fabricante. A fim de determinar a quantidade terapêutica livre de anti-TNF usaram-se seis calibradores para produzir uma curva padrão e incluíram-se controles positivo e negativo em todas as placas. O limite inferior de detecção foi de 0,4  $\mu$ g/mL. A presença ou ausência de ADAb foi determinada com o valor de corte incluído no kit, que tinha uma concentração de 10 AU/mL.

### Análise estatística

Fizeram-se as análises estatísticas com o *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Os dados descritivos foram relatados como média, desvio padrão (DP) ou percentagens. As diferenças entre os grupos foram testadas com os testes t de Student, qui-quadrado de Pearson ou U de Mann-Whitney, conforme apropriado. Calcularam-se as *odds ratio* (OR) por regressão logística para determinar os fatores preditivos da descontinuação do medicamento. Fez-se a análise da última observação (LOCF) durante o seguimento. Quando os pacientes foram classificados em quatro grupos de acordo com seus níveis de fármaco e presença de ADAb, o valor de corte dos níveis adequados do fármaco foi determinado como 5  $\mu$ g/mL para o ADL e 0,8  $\mu$ g/mL para o IFX, com base nos níveis de adequação sugeridos para pacientes com DII.<sup>17,18</sup> O limiar para significância foi definido como um  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Características dos pacientes

A idade dos pacientes foi de 34,8  $\pm$  10,1 anos e a duração média da doença desde o início dos sintomas foi de 11,1  $\pm$  7,8 anos. Os dados demográficos e as características iniciais dos pacientes em uso de ADL e IFX são comparados na [tabela 1](#). O ADL foi prescrito principalmente para pacientes com EA (95,8%), enquanto o IFX foi prescrito para 25% dos pacientes com DII associada à EspA. O uso concomitante de DMARDs foi mais frequente com o IFX do que com o ADL ( $p = 0,015$ ). A história de tabagismo atual ou progresso foi mais frequentemente observada em pacientes em uso de ADL do que em não ADL ( $p = 0,02$ ,  $n = 75$ ). As outras características clínicas foram comparáveis entre pacientes em uso de ADL vs. IFX; 82 pacientes usavam inibidores de TNF pela primeira vez (virgens para anti-TNF). Entre os 18 que trocaram de medicamento que eram anteriormente tratados com outros tipos de anti-TNF, o agente mais habitualmente usado era o ETN ( $n = 12$ ), seguido pelo IFX ( $n = 3$ ) e ADL ( $n = 1$ ). Outros dois

**Tabela 1 – Dados demográficos e características clínicas iniciais dos pacientes (n = 100)**

Variáveis	Adalimumabe (n = 72)	Infliximabe (n = 28)	p
Idade na amostragem, anos (média ± DP)	34,9 ± 9,6	34,8 ± 11,7	0,97
Masculino (%)	91,7	23 (82,1)	0,28
IMC, kg/m <sup>2</sup> (média ± DP)	24,5 ± 3,33	23,2 ± 3,10	0,07
Normal (%)	63,9	67,9	
Sobrepeso (%)	30,6	32,1	
Obeso (%)	5,6	0	
Tabagismo atual ou progressivo <sup>a</sup> (%)	68,5 (n = 54)	38,1 (n = 21)	0,02
Duração da doença, anos (média ± DP)	11,8 ± 7,7	9,5 ± 8,0	0,17
HLA-B27 positivo (%)	87,5 (n = 56)	84,2 (n = 19)	0,71
História de artrite periférica (%)	70,8	22 (78,6)	0,43
História de entesite (%)	29,2	6 (21,4)	0,43
História de uveíte (%)	29,2	5 (17,9)	0,25
Envolvimento radiográfico da articulação SI (%)	88,9	27 (96,4)	0,44
Diagnóstico de EspA axial			0,001
EA (%)	95,8	71,4	
DII associada à EspA (%)	2,8	25,0	
EspA psoriática (%)	1,4	0	
EspA axial indiferenciada (%)	0	3,6	
DMARDs concomitantes <sup>b</sup>			0,015
Sulfasalazina (%)	1,4	10,7	
Metotrexato (%)	2,8	3,6	
Outros imunossupressores (%)	0	10,7	
AINEs concomitantes <sup>c</sup> (%)	52,8	42,9	0,37
VHS inicial, <sup>d</sup> mm/h (média ± DP)	42,8 ± 32,6	54,4 ± 38,3	0,14
PCR inicial, <sup>d</sup> mg/dL (média ± DP)	2,17 ± 2,30	3,08 ± 3,20	0,13
BASDAI inicial, <sup>d</sup> (média ± DP)	9,34 ± 1,36	8,92 ± 2,11	0,25
Troca de anti-TNF (%)	20,8	10,7	0,24
ILTB positivo (%)	23,6	17,9	0,53

AINEs, fármacos anti-inflamatórios não esteroides; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DII, doença inflamatória intestinal; DMARDs, fármacos antirreumáticos modificadores da doença; EA, espondilite anquilosante; EspA, espondiloartrite; ILTB, infecção latente por tuberculose; IMC, índice de massa corporal; PCR, proteína C-reativa; SI, sacroilíaca; VHS, velocidade de hemossedimentação.

<sup>a</sup> A percentagem de tabagistas atuais ou progressivos foi calculada com base no número entre parênteses, que indica a quantidade de pacientes que tinha disponível seu status de tabagismo.

<sup>b</sup> Os DMARDs concomitantes dizem respeito ao uso ao iniciar os inibidores de TNF atuais durante pelo menos três meses.

<sup>c</sup> AINEs concomitantes foram usados de acordo com a necessidade, e não regularmente.

<sup>d</sup> Valores obtidos ao iniciar os inibidores de TNF atuais.

pacientes que trocaram de medicamento tinham recebido dois agentes previamente. A falha secundária foi a principal razão para a mudança (83,3%). Em comparação com os pacientes que trocaram de tratamento, os pacientes em uso pela primeira vez tinham intervalos de dosagem significativamente maiores em relação ao cronograma sugerido pelo fabricante (1,27 vez vs. 1,64 vez; isso equivale a 2,54 semanas vs. 3,28 semanas, respectivamente,  $p = 0,02$ ).

#### Anticorpos antifármaco contra os anti-TNF em uso atual

No momento da amostragem, a duração média do uso de inibidores do TNF atual era de  $22,3 \pm 17,9$  meses. Cinco dos 74 pacientes (6,9%) que usavam ADL tinham ADAb detectáveis, versus cinco dos 28 pacientes em uso de IFX (17,9%); essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,13$ ). A imunogenicidade e as variáveis clínicas são mostradas nas tabelas 2 e 3. O VHS, nível de PCR e escore no BASDAI iniciais foram significativamente diferentes entre os grupos ADAb-negativos e ADAb-positivos, bem como a melhoria no BASDAI em relação ao valor inicial em usuários de ADL e IFX. A média do IMC de

pacientes ADAb-positivos foi significativamente mais elevada do que a de pacientes ADAb-negativos (entre os pacientes em uso de ADL,  $28,4 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup> versus  $24,3 \pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup>, respectivamente,  $p = 0,01$ ; entre os pacientes em uso de IFX,  $25,9 \pm 2,8$  kg/m<sup>2</sup> versus  $22,6 \pm 2,8$  kg/m<sup>2</sup>, respectivamente,  $p = 0,02$ ). Entre os pacientes em uso de IFX, o tabagismo atual e progresso esteve super-representado no grupo ADAb-positivo em relação ao grupo ADAb-negativo (100,0% vs. 23,5%, respectivamente,  $p = 0,01$ ); enquanto isso, não houve diferença na proporção de tabagistas atuais e progressivos entre pacientes em uso de ADL ADAb-positivos e ADAb-negativos (75% vs. 68%, respectivamente,  $p = 1,00$ ). Nenhum paciente que trocou de medicamento tinha ADAb contra seus inibidores de TNF em uso atual. Em pacientes em uso de ADL, os intervalos de dosagem tendem a ser prolongados no grupo ADAb-positivo ( $3,1 \pm 2$  vezes vs.  $1,7 \pm 0,9$  vez; equivalente a  $6,2 \pm 4$  semanas vs.  $3,4 \pm 1,8$  semanas,  $p = 0,19$ ), ao passo que não eram ajustados nos pacientes em uso de IFX. O nível de ADL era significativamente menor nos pacientes ADAb-positivos do que nos ADAb-negativos ( $0,45 \pm 0,68$  µg/mL vs.  $5,64 \pm 4,12$  µg/mL, respectivamente,  $p < 0,001$ ). Em pacientes

**Tabela 2 – Imunogenicidade do adalimumabe e variáveis clínicas no momento da amostragem (n = 72)**

Variáveis	ADAb (-) (n = 67)	ADAb (+) (n = 5)	p
Masculino (%)	61 (91,0)	5 (100)	1,00
Duração da doença, anos (média ± DP)	12,0 ± 7,7	10,2 ± 8,0	0,62
VHS inicial, mm/h (média ± DP)	41,5 ± 30,5	60,0 ± 55,0	0,21
PCR inicial, mg/dL (média ± DP)	2,07 ± 2,18	3,40 ± 3,72	0,22
BASDAI inicial (média ± DP)	9,29 ± 1,40	9,96 ± 0,06	0,29
Δ BASDAI (média ± DP) <sup>a</sup>	7,26 ± 2,24	7,12 ± 3,96	0,89
IMC, kg/m <sup>2</sup> (média ± DP)	24,3 ± 2,9	28,4 ± 5,9	0,01
Tabagismo atual ou progresso <sup>b</sup> (%)	68,0 (n = 50)	75,0 (n = 4)	1,00
Albumina sérica, g/dL (média ± DP)	4,50 ± 0,33	4,38 ± 0,27	0,45
DMARDs concomitantes (%)	10,5	20,0	0,45
Troca de anti-TNF (%)	22,4	0	0,57
Duração de uso do inibidor de TNF atual, meses (média ± DP)	23,6 ± 19,1	16,4 ± 12,0	0,26
Intervalo de dosagem <sup>c</sup> (média ± DP)			0,19
n × vezes	1,7 ± 0,9	3,1 ± 2,0	
Período correspondente (semanas)	3,4 ± 1,8	6,2 ± 4,0	
Nível de fármaco, µg/mL (média ± DP)	5,64 ± 4,12	0,45 ± 0,68	< 0,001

ADAb, anticorpos antifármaco; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DMARDs, fármacos antirreumáticos modificadores da doença; IMC, índice de massa corporal.

O valor de corte para positividade no ADAb foi de 10 AU/mL.

<sup>a</sup> Diferença no BASDAI entre o valor inicial e no momento da amostragem.

<sup>b</sup> A percentagem de tabagistas atuais ou progressos foi calculada com base no número entre parênteses, que indica a quantidade de pacientes que tinha disponível seu status de tabagismo.

<sup>c</sup> Concomitante.

**Tabela 3 – Imunogenicidade do infliximabe e variáveis clínicas no momento da amostragem (n = 28)**

Variáveis	ADAb (-) (n = 23)	ADAb (+) (n = 5)	p
Masculino (%)	78,3	100	0,55
Duração da doença, anos (média ± DP)	8,3 ± 7,1	14,4 ± 10,5	0,13
VHS inicial, mm/h (média ± DP)	57,4 ± 39,9	41,8 ± 30,9	0,42
PCR inicial, mg/dL (média ± DP)	2,96 ± 3,02	3,56 ± 4,23	0,71
BASDAI inicial (média ± DP)	8,78 ± 2,27	9,62 ± 0,29	0,47
Δ BASDAI <sup>a</sup> (média ± DP)	7,68 ± 2,20	6,64 ± 4,67	0,68
IMC, kg/m <sup>2</sup> (média ± DP)	22,6 ± 2,8	25,9 ± 2,8	0,02
Tabagismo atual ou progresso <sup>b</sup> (%)	23,5 (n = 17)	100,0 (n = 4)	0,01
Albumina sérica, g/dL (média ± DP)	4,58 ± 0,34	4,58 ± 0,24	0,99
DMARDs concomitantes (%)	34,7	20,0	1,00
Troca de anti-TNF (%)	13,0	0	1,00
Duração do uso do inibidor de TNF atual, meses (média ± DP)	18,7 ± 16,2	27,8 ± 9,9	0,24
Intervalo de dosagem, <sup>c</sup> n × vezes (média ± DP)	1,0	1,0	IND
Nível de fármaco, µg/mL (média ± DP)	4,25 ± 3,29	1,65 ± 1,57	0,10

ADAb, anticorpos antifármaco; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DMARDs, fármacos antirreumáticos modificadores da doença; IMC, índice de massa corporal; IND, indisponíveis.

O valor de corte para positividade no ADAb foi de 10 AU/mL.

<sup>a</sup> Diferença no BASDAI entre o valor inicial e no momento da amostragem.

<sup>b</sup> A percentagem de tabagistas atuais ou progressos foi calculada com base no número entre parênteses, que indica a quantidade de pacientes que tinha disponível seu status de tabagismo.

<sup>c</sup> Concomitante.

em uso de IFX, o grupo ADAb-positivo tendeu a ter um nível de fármaco menor do que o grupo ADAb-negativo, mas sem significância estatística (1,65 ± 1,57 µg/mL vs. 4,25 ± 3,29 µg/mL, respectivamente, p=0,10). O uso concomitante de DMARDs não foi diferente entre os pacientes em uso de ADL ou IFX ADAb-negativos e ADAb-positivos. O IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> foi o único fator de risco associado à presença de ADAb [OR=9,33 (intervalo de confiança [IC] de 95% 1,85 a 46,86) p=0,007]; inversamente, o peso normal protegia contra a presença de ADAb [OR=0,10 (IC 95% 0,02 a 0,52), p=0,006]. Nenhuma outra variável apresentou correlação com a

positividade do ADAb, inclusive o uso concomitante de DMARDs.

#### Associações entre a descontinuação no tratamento, eventos adversos e status de ADAb

Analisaram-se os dados de seguimento dos 98 pacientes que tinham sido observados por pelo menos seis meses (71 em uso de ADL e 27 em uso de IFX). Um paciente foi perdido no seguimento de um mês (em uso de IFX) e outro no de quatro meses (em uso de ADL); portanto, esses dois pacientes foram

**Tabela 4 – Resposta clínica durante o período de seguimento de pacientes com ADAb e sem ADAb (n = 98)**

	ADAb (-) (n = 88)	ADAb (+) (n = 10)	p
Duração do seguimento, meses mediana [intervalo]	15,0 [6-17]	13,5 [6-17]	0,15 <sup>a</sup>
Descontinuação dos anti-TNF atuais (%)	6,8	30,0	0,04
<b>Eventos adversos</b>			
TFH anormais (%)	1,1	0	1,00
Reação à injeção/no local de perfusão (%)	3,4	10,0	0,35
Psoríase ou dermatite de início recente (%)	10,2	0	0,59
Reativação da TB (%)	0	0	IND

A tabela mostra os resultados de 98 pacientes cujos dados estavam disponíveis durante o seguimento. ADAb, anticorpos antifármaco; IND, indisponíveis; TB, tuberculose; TFH, testes de função hepática.

<sup>a</sup> Mann-Whitney.

excluídos da análise pós-amostragem. Duas pacientes do sexo feminino pararam de tomar os anti-TNF em decorrência de gravidez (uma paciente em uso de IFX havia sete meses e outra em uso de ADL havia 14 meses) e seus valores perdidos foram substituídos pelo método LOCF.

O tempo médio de seguimento foi semelhante entre os dois grupos (15 meses no grupo ADAb-negativo vs. 13,5 meses no grupo ADAb-positivo,  $p = 0,15$ ). Independentemente do tipo de inibidor de TNF em uso atual, a descontinuação do tratamento ocorreu com maior frequência no grupo ADAb-positivo do que no grupo ADAb-negativo (30% vs. 6,5%, respectivamente,  $p = 0,04$ ). Dos pacientes que interromperam o uso de ADL durante o seguimento, o nível de fármaco foi significativamente menor no momento da amostragem em relação ao valor inicial do que nos pacientes que mantiveram o ADL durante o seguimento ( $2,18 \pm 1,49 \mu\text{g/mL}$  versus  $5,55 \pm 4,26 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente,  $p = 0,04$ ). Para os pacientes em uso de IFX, não houve diferença estatisticamente significativa no nível de fármaco no início do estudo e seguimento entre aqueles que interromperam o tratamento e aqueles que não interromperam ( $1,79 \pm 2,06 \mu\text{g/mL}$  vs.  $3,95 \pm 3,22 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente,  $p = 0,21$ ). As razões para a interrupção no uso de inibidores do TNF entre os grupos foram tão variadas que não foi possível fazer qualquer análise estatística. Houve diversos eventos adversos durante o seguimento, mas nenhum levou à descontinuação do tratamento (tabela 4).

Independentemente do tipo de anti-TNF, os pacientes podem ser divididos em quatro categorias com base no nível de fármaco e na presença de ADAb: 53 (54,1%) pacientes apresentavam um nível de fármaco adequado e nenhum ADAb (grupo 1); 35 (35,7%) pacientes apresentavam um nível baixo de fármaco e nenhum ADAb (grupo 2); três (3,1%) pacientes apresentavam um nível adequado de fármaco e ADAb detectáveis (grupo 3); sete (7,1%) pacientes apresentavam um nível indetectável de fármaco e eram ADAb-positivos (grupo 4). Nos 71 pacientes em uso de ADL que foram seguidos, quatro do grupo 2 e um do grupo 4 interromperam os fármacos em uso, enquanto entre os 27 em uso de IFX que foram seguidos, dois do grupo 1 e dois do grupo 4 descontinuaram o uso do fármaco.

Na análise de regressão logística univariada, os preditores da subsequente interrupção do fármaco foram a presença de ADAb [OR = 5,85 (IC 95% 1,19 a 28,61),  $p = 0,029$ ] e um IMC  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  [OR = 4,35 (IC 95% 1,01 a 18,69),  $p = 0,048$ ]. A análise de regressão logística multivariada não foi feita em decorrência da falta de variáveis significativas na análise univariada.

A positividade no ADAb não teve impacto sobre os eventos adversos.

## Discussão

Os objetivos do presente estudo foram avaliar a presença de ADAb contra o ADL e o IFX em pacientes sul-coreanos com EspA axial, a fim de determinar a importância clínica disso e investigar fatores associados ao desenvolvimento de ADAb. Detectou-se ADAb em pacientes que receberam tratamento tanto com ADL quanto com IFX e esses pacientes ADAb-positivos estavam em risco de subsequente interrupção no uso do fármaco. Um IMC mais alto também esteve relacionado a um maior risco de positividade no ADAb e predisser a subsequente interrupção do fármaco.

Previamente relatou-se que a presença de ADAb contra o ADL e o IFX diminui a resposta ao tratamento.<sup>19</sup> Esses ADAb podem reduzir os níveis de fármaco de várias maneiras. Em primeiro lugar, os ADAb podem neutralizar fármacos terapêuticos por bloqueio do sítio de ligação com o TNF. Outra possibilidade é que os ADAb podem formar imunocomplexos com o fármaco e potencializar a eliminação desse.<sup>10</sup> Em se tratando de um anticorpo monoclonal quimérico, considera-se que o IFX tem um maior potencial imunogênico do que o ADL e os ADAb contra o IFX foram pesquisados como anticorpos humanos anti-quiméricos (HACA). Os HACA reduzem ou diminuem a eficácia do IFX em pacientes com AR e DC.<sup>7,8</sup> Recentemente, localizou-se o epítipo do IFX imunogênico ao paratopo do HACA para o F(ab')<sub>2</sub>.<sup>20</sup> Em contraste, o ADL é um anticorpo monoclonal humanizado que foi manipulado para ter boa tolerabilidade *in vivo* e imunogenicidade enfraquecida. Infelizmente, no entanto, também foram encontrados ADAb em pacientes tratados com ADL e esses ADAb mostraram dificultar a resposta clínica ao ADL, como foi observado nos pacientes tratados com IFX.<sup>21</sup> Sugeriu-se que a resposta imune contra o ADL é altamente restrita ao idiotipo, resulta em anticorpos anti-idiotípicos que neutralizam funcionalmente o ADL, apesar da existência de pequenos complexos imunes.<sup>10</sup> No presente estudo, entre os nove pacientes que interromperam o uso de fármacos durante o seguimento, sete tinham baixos níveis de fármacos, inclusive quatro pacientes sem ADAb detectável. Os outros dois pacientes pertenciam ao grupo 1 do IFX, indicaram níveis de fármaco adequados e ausência de ADAb na amostragem. Desses dois pacientes, um tinha um nível de fármaco ligeiramente mais baixo

(2,49 µg/mL) do que a média em pacientes ADAb-negativos (4,25 µg/mL), mas esse nível era um pouco mais elevado do que a média dos pacientes ADAb-positivos (1,65 µg/mL). O segundo paciente tinha níveis de fármaco suficientes (4,40 µg/mL), mas desenvolveu derrame pleural semelhante a serosite com 13 meses de seguimento. Esse paciente passou por uma investigação minuciosa em busca da etiologia desse derrame pleural, inclusive uma toracentese; com base nisso, concluiu-se que o derrame pleural era uma manifestação semelhante ao lúpus com base no alto título de anticorpos antinucleares positivos e anticorpos anti-DNA de cadeia dupla. Documentaram-se efeitos adversos dos anti-TNF em doenças autoimunes como a psoríase e o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e os ADAb podem estar subjacentes a esses eventos adversos. Embora os ADAb sejam indetectáveis em determinados momentos, pequenos complexos imunes de longa duração podem induzir a reações de hipersensibilidade do tipo III, como a doença do soro e o LES.<sup>10</sup>

A taxa de detecção dos ADAb foi de 6,9% em pacientes com EspA axial em uso de ADL e de 17,9% em pacientes com EspA axial em uso de IFX. A incidência de ADAb na literatura varia de 18 a 31% em resposta ao tratamento com ADL e 15,4 a 29% em resposta ao tratamento com IFX de pacientes com EA e artrite psoriática.<sup>9</sup> A incidência de ADAb foi, portanto, relativamente baixa no presente estudo. Vários fatores podem ter contribuído para essa discrepância. Um fator envolve os métodos de detecção diversificados. O ELISA e o radioimunoensaio (RIA) são os dois métodos principais usados para detectar os ADAb; embora o ELISA seja o mais amplamente usado, é menos específico do que o RIA, o que pode contribuir para a nossa taxa de detecção relativamente baixa. Além disso, os diferentes kits de ELISA têm variações na quantidade de soro ou plasma usado, condições de incubação e tipo de molécula conjugada para a detecção do anticorpo. Os valores de corte e estratégias de medição (ou seja, qualitativa vs. quantitativa) recomendados também variam amplamente entre os kits. Os momentos de medição díspares, assim como o tempo entre o teste e a última injeção de inibidor de TNF, e a amostragem longitudinal do uso de anti-TNF também podem afetar os resultados. A concentração de fármaco da amostra entre as injeções também pode variar, o que afetaria a sensibilidade do teste.<sup>9</sup> Considerando que alguns pacientes com ADAb transitória desenvolvem tolerância aos fármacos e os ADAb detectados em momentos posteriores estão relacionados com uma diminuição no nível de fármaco,<sup>22</sup> as taxas de detecção de 6,9% e 17,9% para os ADAb contra o ADL e o IFX são razoáveis para um tempo de amostragem média de  $22,3 \pm 17,9$  meses do uso de inibidores do TNF. A assimetria na população estudada também pode ter contribuído para a menor incidência de ADAb detectados no presente estudo. Há variações impressionantes na distribuição de alótipos de imunoglobulina GM e GC entre os diferentes grupos étnicos. As associações entre determinados tipos de alótipos e as respostas dos anticorpos podem levar a imunidade diferencial a doenças infecciosas.<sup>23</sup> Por exemplo, indivíduos com o fenótipo G1m3 mostraram ter ADAb contra o ADL com menos frequência do que aqueles com o alótipo G1m1.<sup>17,24</sup> Os tipos de alótipos de imunoglobulina GM e GC presentes na população sul-coreana podem ter afetado os resultados, mas isso está além do escopo do presente estudo.

Entre os 100 pacientes com EspA axial, apenas 10 fizeram uso concomitante de DMARDs. Como nossa prática está em conformidade com as recomendações para o tratamento da doença axial, a maior parte dos pacientes era tratada com anti-TNF e/ou AINEs, a menos que tivesse outros requisitos.<sup>25</sup> Os DMARDs foram mais frequentemente prescritos em conjunto com o IFX do que com o ADL. Isso provavelmente ocorreu porque mais pacientes com DII associada à EspA foram tratados com IFX do que com ADL e esses pacientes necessitaram de mesalazina, sulfassalazina ou azatioprina. Durante o período pós-amostragem, o uso concomitante de DMARDs foi interrompido em metade dos pacientes, enquanto foi mantido nos outros 50% dos pacientes por causa da DII e artrite periférica. No entanto, a regressão logística revelou que o uso de DMARDs não esteve associado à positividade no ADAb, embora sejam necessários tamanhos de amostra maiores para testar essa hipótese de uma forma estatisticamente rigorosa.

Ao contrário dos pacientes em uso de IFX que tinham intervalos de dosagem fixos e regulares, os pacientes em uso de ADL tinham intervalos de dosagem variáveis. Em comparação com os pacientes sem ADAb contra o ADL, os pacientes ADAb-positivos tinham intervalos de dosagem significativamente prolongados. As estratégias fixas de tratamento com IFX são conhecidas por ser menos imunogênicas do que as estratégias de tratamento variáveis com IFX,<sup>26</sup> mas isso não foi investigado para o ADL. Também não está claro se um regime fixo ajuda a diminuir a imunogenicidade ou se intervalos de dosagem instáveis estão diretamente relacionados com um eventual insucesso do tratamento.

Curiosamente, os pacientes ADAb-positivos estavam significativamente acima do peso ou eram obesos em comparação com os pacientes ADAb-negativos em ambos os grupos ADL e IFX. O IMC foi a única variável que aumentou o risco de desenvolvimento de ADAb ou que protegia contra ele na análise de regressão logística. A obesidade é um forte determinante da inflamação na população geral.<sup>27</sup> Em estudos recentes, o IMC mostrou influenciar fortemente a resposta aos anti-TNF em pacientes com AR e EspA; um IMC mais alto está associado a uma diminuição na possibilidade de alcançar a remissão.<sup>28,29</sup> Em particular, a resposta ao IFX foi reduzida em um grau maior do que a resposta ao ADL ou ETN em pacientes com EspA axial obesos, mas a razão para isso não foi elucidada.<sup>29</sup> O tecido adiposo pode modular a resposta inflamatória por meio da produção de várias citocinas inflamatórias, inclusive o TNF- $\alpha$ , e da expressão de receptores Fc.<sup>30</sup> A diminuição na eficácia dos anti-TNF em pacientes obesos poderia ser causada por interações entre receptores Fc expressados nos adipócitos e a porção Fc de fármacos como ligantes. Embora os anti-TNF possam potencialmente interagir com os receptores Fc nos adipócitos, regiões variáveis dos fármacos, como os fragmentos Fab' ou F(ab')<sub>2</sub>, podem ser expostas, têm assim uma função imunogênica. No presente estudo, o IMC não esteve significativamente correlacionado com a positividade no ADAb quando os pacientes foram estratificados com base no tipo de inibidor de TNF que usavam. Isso pode ser decorrente da pequena quantidade de pacientes avaliada neste estudo; esses resultados precisam ser confirmados em uma coorte maior de pacientes.

Outro achado notável foi que entre os pacientes em uso de ADL uma história de tabagismo foi mais frequente em

pacientes ADAb-positivos do que naqueles ADAb-negativos. Isso indica que o tabaco pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de ADAb em pacientes tratados com anti-TNF. Fumar também mostrou estar associado à patogênese da AR e atividade da doença.<sup>31</sup> Estudos recentes mostraram que o tabagismo era um fator prognóstico negativo para a resposta a inibidores do TNF e ao MTX na AR.<sup>32,33</sup> Um possível mecanismo de ligação entre o tabagismo e uma resposta ruim a um inibidor do TNF podem ser os níveis séricos significativamente mais elevados do receptor solúvel da IL-2 (sIL-2R) em tabagistas.<sup>34</sup> Enquanto isso, relatou-se que a leptina humana aumenta a proliferação e a ativação de linfócitos T circulantes de um modo dependente da dose, estimulando a síntese de IL-2. À luz disso, o aumento nos níveis de leptina em pacientes obesos poderia ativar linfócitos T circulantes por meio da IL-2 e resultar em um decréscimo na resposta aos anti-TNF.<sup>35</sup> O tabagismo e a obesidade podem ter um efeito sinérgico sobre uma resposta fraca aos anti-TNF; no entanto, os mecanismos subjacentes ainda precisam ser determinados.

Este estudo teve várias limitações. Em primeiro lugar, o tamanho da amostra foi pequeno e havia dados faltantes. Em segundo lugar, os níveis de ADAb e do fármaco foram testados apenas uma vez de forma transversal, não em série, o que impediu deduções mais abrangentes sobre a relação entre a resposta ao fármaco, os efeitos colaterais e o status de ADAb. Ainda há discussões sobre a utilidade da medição dos níveis de ADAb e de fármacos na prática clínica para fins de tomada de decisão. Por último, é necessária uma abordagem mais cautelosa para generalizar os dados do presente estudo a outras populações ou etnias, em razão das diferenças genéticas. No entanto, concluiu-se que o desenvolvimento de ADAb contra o ADL e o IFX pode estar associado a uma redução nos níveis séricos de ADL e IFX e levar à posterior interrupção de tratamento; conclui-se ainda que pacientes com sobrepeso e obesos podem estar mais propensos do que seus colegas a desenvolver imunogenicidade aos anti-TNF. Esses dados precisam ser confirmados em uma coorte maior de pacientes com EspA axial em um estudo prospectivo de longo prazo. Os mecanismos subjacentes pelos quais a obesidade e o tabagismo contribuem para a imunogenicidade dos anti-TNF em pacientes com EspA axial também requerem elucidação.

## Financiamento

Bolsa do Korea Health Technology R & D para o Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), financiada pelo Ministério da Saúde e Bem-Estar, República da Coreia do Sul (número de concessão: HI14C2285).

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582-91.
- van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2136-46.
- Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:815-22.
- de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA, et al. Inefficacy of infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with antibody formation. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:133-4.
- de Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma IE, Spoorenberg A, van Denderen JC, Jamnitski A, et al. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1787-8.
- Matsumoto Y, Maeda T, Tsuboi R, Okubo Y. Anti-adalimumab and anti-infliximab antibodies developed in psoriasis vulgaris patients reduced the efficacy of biologics: report of two cases. *J Dermatol.* 2013;40:389-92.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:601-8.
- Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:711-5.
- Vincent FB, Morand EF, 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;72:165-78.
- Ordas I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:635-46.
- Arstikyte I, Kapleryte G, Butrimiene I, Venalis A. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with TNF  $\alpha$  blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Biomed Res Int.* 2015;2015:604872.
- van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, Stigter van Walsum M, de Groot ER, Wolbink G, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:253-6.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1998;340:253-9.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83.
- van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8.
- National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – The evidence report. *Obes Res.* 1998;6 Suppl 2:51s-209s.

1. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized,



17. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OO, Ainsworth MA. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:310-8.
18. Velayos FS, Sheibani S, Lockton S, Hauenstein S, Singh S, Terdiman JP, et al. Prevalence of antibodies to adalimumab (ATA) and correlation between ATA and low serum drug concentration on CRP and clinical symptoms in a prospective sample of IBD patients. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;9 Suppl 4:4-5, 8.
19. Arends S, Lebbink HR, Spoorenberg A, Bungener LB, Roozendaal C, van der Veer E, et al. The formation of autoantibodies and antibodies to TNF-alpha blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:661-8.
20. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Kopylov U, Picard O, Fudim E, et al. The immunogenic part of infliximab is the F(ab')<sub>2</sub>, but measuring antibodies to the intact infliximab molecule is more clinically useful. *Gut.* 2011;60:41-8.
21. Kneepkens EL, Wei JC, Nurmohamed MT, Yeo KJ, Chen CY, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:396-401.
22. van Schouwenburg PA, Krieckaert CL, Rispens T, Aarden L, Wolbink GJ, Wouters D. Long-term measurement of anti-adalimumab using pH-shift-anti-idiotypic antigen binding test shows predictive value and transient antibody formation. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1680-6.
23. Pandey JP. Immunoglobulin GM and KM allotypes and vaccine immunity. *Vaccine.* 2000;19:613-7.
24. Bartelds GM, de Groot E, Nurmohamed MT, Hart MH, van Eede PH, Wijbrandts CA, et al. Surprising negative association between IgG1 allotype disparity and anti-adalimumab formation: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R221.
25. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:896-904.
26. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;126:402-13.
27. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:464-9.
28. Gremese E, Carletto A, Padovan M, Atzeni F, Raffainer B, Giardina AR, et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:94-100.
29. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF-alpha blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:875-81.
30. Palming J, Gabrielsson BG, Jennische E, Smith U, Carlsson B, Carlsson LM, et al. Plasma cells and Fc receptors in human adipose tissue—lipogenic and anti-inflammatory effects of immunoglobulins on adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343:43-8.
31. Bang SY, Lee KH, Cho SK, Lee HS, Lee KW, Bae SC. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum.* 2010;62:369-77.
32. Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum.* 2011;63:26-36.
33. Abhishek A, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Deighton CM. Anti-TNF-alpha agents are less effective for the treatment of rheumatoid arthritis in current smokers. *J Clin Rheumatol.* 2010;16:15-8.
34. Park SJ, Shin JI. The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug: comments on the article by Soderlin et al. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:411-2.
35. Shin JI, Park SJ, Kim JH. A possible role of leptin-associated increase in soluble interleukin-2 receptor diminishing a clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis: Comment on the article by Klaasen et al. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2833-4, author reply 34.