



Editorial

Comprender el concepto de inmunogenicidad

Understanding the immunogenicity concept

Lara Valor e Inmaculada de la Torre*

Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

La inmunogenicidad es solo uno de los muchos beneficios que nuestro sistema inmunológico nos aporta y se define como la capacidad de diferentes sustancias para desencadenar una respuesta inmunitaria adaptativa de tipo celular y humoral que a largo plazo constituye la memoria inmunológica.

En reumatología y en otras especialidades médicas, como dermatología, gastroenterología, neurología e inmunología, las proteínas biológicas derivadas de la biotecnología se utilizan cada vez más como agentes terapéuticos. Estas proteínas, al igual que otros muchos agentes exógenos pueden inducir una respuesta inmunitaria humoral y celular. Ahora bien, en los últimos años, hemos advertido como estos conceptos han sido interpretados precipitadamente, y en ocasiones de forma errónea, desde el punto de vista de su significado clínico.

La respuesta inmunitaria o inmunogenicidad que puede desencadenar una proteína terapéutica se ha propuesto como la causa de posibles acontecimientos clínicos, como reacciones de hipersensibilidad, disminución de la eficacia de la molécula terapéutica e inducción de procesos inmunitarios, incluyendo la formación de anticuerpos frente a la proteína en cuestión^{1,2}. La inmunogenicidad más «temida» en términos clínicos viene dada por los llamados anticuerpos antifármaco neutralizantes que, como su nombre indica, tienen la capacidad de unirse al agente (fármaco) y neutralizarlo, evitando que desempeñe su función biológica o terapéutica³.

Muchos factores pueden influir en la inmunogenicidad de las proteínas terapéuticas, entre ellos los inherentes al paciente, a la propia enfermedad o los relacionados con el producto en sí. Los factores condicionantes de inmunogenicidad relacionados con el paciente que pueden predisponer a una respuesta inmunitaria no deseada incluyen enfermedad de base, factores genéticos y el estatus inmunológico basal, incluyendo la terapia inmunomoduladora asociada. Por otro lado, factores relacionados con el producto también influyen en la probabilidad de inducción de una respuesta inmunitaria, por ejemplo, la vía de administración, el tipo de proteína, aspectos relativos al proceso de fabricación, perfil de impurezas o excipientes, formulación y características de estabilidad de productos de degradación o agregados, la dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento⁴⁻⁶.

El mecanismo de respuesta inmunitaria a moléculas terapéuticas biológicas parece obedecer a una pérdida «transitoria» de tolerancia inmunológica, en lugar de ser la clásica respuesta inmunitaria a una proteína exógena, ya que si estos agentes se suspenden, los anticuerpos pueden incluso desaparecer^{6,7}. Algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos que neutralizan la actividad biológica del producto terapéutico, mientras que otros pueden desarrollar anticuerpos que se unen al producto, alteran su farmacocinética o farmacodinamia, comprometiendo su eficacia en ambas situaciones, pero con escenarios diferentes⁸⁻¹³.

La inmunogenicidad intrínseca o propia de un fármaco varía considerablemente entre moléculas biológicas. Por ejemplo, el interferón- γ (IFN- γ) y el factor estimulante de colonias granulocitarias podrían ser capaces de inducir una respuesta inmunitaria que eventualmente comprometa su eficacia, pero aún no se han desarrollado las técnicas adecuadas para detectarla. Por otro lado, moléculas como el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, el IFN- α y el IFN- β parecen ser de forma intrínseca bastante inmunogénicas^{12,14-16}.

Los datos sobre la posible respuesta inmunitaria frente a las proteínas terapéuticas han de determinarse y aportarse siempre antes de su autorización, pero existen naturalmente eventos de este tipo que pueden presentarse en el período poscomercialización del fármaco. En toda solicitud de autorización de comercialización, el fabricante de un fármaco de origen biotecnológico debe incluir un resumen de las investigaciones respecto a su inmunogenicidad.

La guía EMEA (European Medicines Agency)¹⁷ recomienda que la evaluación de la inmunogenicidad se realice utilizando pruebas validadas para la determinación de anticuerpos y la caracterización de la respuesta inmunitaria observada, en relación con la seguridad y eficacia, estableciéndose una correlación entre la presencia de anticuerpos y farmacocinética y farmacodinamia del mismo. Además, se recomienda evaluar el papel de la inmunogenicidad en ciertos eventos, tales como la hipersensibilidad, las reacciones infusionales, la autoinmunidad y la pérdida de eficacia, aportando, al mismo tiempo, la información correspondiente de eventos adversos relevantes. Si bien en la guía se exponen brevemente los diferentes métodos que pueden ser utilizados para la evaluación de la inmunogenicidad, no se especifica ninguna metodología en particular.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: inma.torre.ortega@googlemail.com (I. de la Torre).

¿Cómo se desarrollan los anticuerpos anti-proteínas terapéuticas comúnmente conocidos como anticuerpos antifármaco?

Un anticuerpo es un tipo especial de proteína producida por una célula del sistema inmunitario, el linfocito B. Cada molécula de anticuerpo tiene 2 polímeros diferentes conectados entre sí; uno de estos polímeros de aminoácidos se conoce como la cadena pesada y el otro como la cadena ligera. Un anticuerpo tiene 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras; cada cadena pesada es de unos 450 aminoácidos de largo y cada cadena ligera tiene 250 aminoácidos¹⁸.

Cada célula B produce ante determinados estímulos (antígenos, en este caso proteínas terapéuticas con capacidad inmunogénica) anticuerpos que difieren de las de los anticuerpos producidos por las demás células B. La diferencia es sutil, pero crítica a la hora de reconocer y fijar al antígeno. El sitio del anticuerpo (paratopo) que se une al epítipo del antígeno que ha desencadenado su formación es muy específico. El paratopo «reconoce» una forma molecular determinada y si las formas no se ajustan, entonces no se une a la molécula. De esta forma, el anticuerpo, aunque formado bajo el estímulo de un determinado antígeno, no resulta neutralizante o efectivo contra este antígeno que le ha inducido^{18,19}.

Los anticuerpos producidos por los linfocitos B, específicamente por las células plasmáticas, que son las formas más diferenciadas de este linaje celular, se encuentran en la sangre periférica y también en la linfa. Los anticuerpos generados en respuesta a una sustancia ajena, con la que de alguna manera hemos entrado en contacto, como una bacteria, un virus (tras una vacunación o infección) o una proteína terapéutica, pueden encontrarse en cualquier sitio del organismo. Y cuando estos anticuerpos circulantes entran en contacto con el antígeno contra el que se generaron, se unen a él. Esta unión tendrá varios resultados posibles —inactivar el «antígeno», para que pueda ser más fácilmente destruido por los macrófagos (células que fagocitan el antígeno revestido con moléculas de anticuerpo) o cubrir los lugares de unión del «antígeno» a la célula diana e impedirle que entre en ella. Si volviéramos a entrar en contacto con este antígeno, el sistema inmunitario daría una mejor respuesta produciendo más anticuerpos específicos, sin apenas percibirlo. Este fenómeno, conocido como memoria inmunológica, que en determinadas ocasiones es beneficioso para el organismo, puede ser responsable del fallo a diferentes terapias basadas en proteínas muy útiles en determinadas afecciones¹⁸⁻²⁰.

¿Hemos llegado al punto de poder unificar criterios para la detección de anticuerpos antifármaco neutralizantes?

La estandarización de los procedimientos de laboratorio de rutina para detectar anticuerpos, más aún, anticuerpos neutralizantes antifármaco, sigue siendo un enorme reto. La controversia de resultados tan variables como los obtenidos en distintas poblaciones en las que se han realizado los estudios hasta ahora publicados no nos permite unificar criterios ni establecer parámetros objetivos para determinar la presencia de anticuerpos antifármaco usados en el tratamiento de diferentes enfermedades. Además, la presencia de anticuerpos antifármaco no siempre es un factor de riesgo para el paciente en términos de posibles efectos secundarios, ni permite predecir la pérdida, primaria o secundaria, de eficacia.

En relación con la estandarización de las técnicas para la detección de anticuerpos, tenemos un claro ejemplo en el campo de la reumatología. A lo largo de los años noventa se discutía sobre los procedimientos utilizados para la detección de anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado en vista de la alta variabilidad de los resultados que se obtenían y publicaban²¹⁻²⁴. Sin embargo, hoy nadie duda de la positividad o negatividad del resultado de anticuerpos anti-CCP reportado por un laboratorio de rutina a la hora

de diagnosticar y tratar a un paciente con artritis reumatoide, ya que se ha demostrado, a través de su estandarización, una especificidad y sensibilidad elevadas, un gran valor predictivo, una reproducibilidad intra e interensayo, al igual que intra e interlaboratorio, ser coste-efectivo y constituir una herramienta clave para el diagnóstico, el pronóstico y la implementación del tratamiento de la artritis reumatoide de inicio.

En este sentido, un requisito indispensable para los estudios de inmunogenicidad asociada a fármacos es la detección y la caracterización de anticuerpos utilizando métodos que proporcionen datos fiables y, sobre todo, reproducibles^{25,26}. Wadwha y Thorpe¹³ han revisado las diversas técnicas disponibles actualmente para determinar la presencia de anticuerpos generados contra proteínas terapéuticas en fluidos biológicos; el inmunoensayo (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay, ELISA) y la radioinmunoprecipitación (RIA), útiles como procedimientos de cribado, el «surface plasmon resonance», el procedimiento costoso y automatizado que demuestra la interacción antígeno-anticuerpo en tiempo real y, sobre todo, los bioensayos, esenciales para determinar si los anticuerpos son o no neutralizantes^{13,25,27}. Cada uno de estos métodos tiene pros y contras, y es importante destacar que ninguno, por sí solo, es suficiente para definir las características de los anticuerpos que se producen frente a una molécula biológica. La aplicación de una estrategia que implique el uso de varios métodos es necesaria para una comprensión detallada de la cantidad y el tipo de anticuerpos generados contra un producto terapéutico.

La controversia actual en relación con los anticuerpos antifármaco

En una revisión publicada en el año 2008, Purcell y Lockey²⁸ describen el término inmunogenicidad aplicado a numerosos agentes terapéuticos, incluyendo factores de coagulación, factores de crecimiento, hormonas, enzimas, citocinas y anticuerpos monoclonales, entre ellos la insulina recombinante, un producto idéntico a la insulina humana cuya inmunogenicidad lógicamente es menor que la porcina o la bovina²⁹⁻³¹. No se ha logrado, sin embargo y pese a numerosos estudios, identificar el significado clínico de los anticuerpos contra la insulina recombinante³².

Muchos factores pueden contribuir a la alteración en la estructura de la proteína para provocar una respuesta inmunitaria con formación de anticuerpos entre ellos, la glucosilación, los contaminantes, los cambios de temperatura y los medios de almacenamiento pueden tener un papel determinante^{3,33,34}. Tal es el caso de una formulación de IFN- α , en la cual se determinó que se oxidaba anormalmente a temperatura ambiente, cambiando la estructura terciaria de la proteína de tal manera que generaba una respuesta inmunitaria con producción de anticuerpos. Posteriormente, un cambio de formulación y almacenamiento resultó en una reducción de la formación de anticuerpos antifármaco considerable¹⁵.

Las consecuencias clínicas de la formación de anticuerpos antifármaco son extremadamente variables, mientras algunos no tienen ningún efecto clínico relevante (anticuerpos antiinsulina recombinante), otros tienen efectos adversos que van desde la pérdida de eficacia hasta, incluso, efectos que pueden poner en peligro la vida del paciente, como es el caso de la aplasia pura de células rojas inducida por eritropoyetina recombinante producida por una anafilaxis no mediada por IgE^{34,35}.

Cabe también destacar el factor recombinante VIII y el factor IX que se desarrollaron a finales de los años ochenta para el tratamiento de pacientes con hemofilia A y B, respectivamente. Aunque el uso de estos agentes terapéuticos resultó un éxito en el tratamiento de estas enfermedades, la formación de anticuerpos neutralizantes resultó un problema significativo, directamente

relacionado con la severidad de la enfermedad. La incidencia de formación de anticuerpos anti-factor VIII recombinante fue de un 15-35% en formas leves-moderadas de hemofilia A, mientras que en casos graves, donde el factor VIII natural era producida en poca o ninguna cantidad (< 5%), la formación de anticuerpos fue de un 52%^{36,37}.

En reumatología específicamente, la falta de respuesta, la pérdida de eficacia o las reacciones a la administración en relación con el uso de anticuerpos monoclonales contra el TNF- α soluble o su receptor han sido directamente relacionadas con el desarrollo de anticuerpos antifármaco (anti-human chimeric antibody; HACA) y niveles plasmáticos bajos o indetectables del mismo^{38,39}. Si bien el concepto de anticuerpo neutralizante antifármaco no queda demostrado *in vivo* para este tipo de terapias, la realidad es que un porcentaje de pacientes desarrollan estos anticuerpos asociándose a la pérdida de respuesta o a reacciones infusionales.

Algunos estudios comunican una prevalencia de HACA por ELISA en pacientes con artritis reumatoide de entre un 17,4⁵ y un 44% para anti-TNF- α y en un rango del 15 al 30% en pacientes con espondilitis anquilosante⁴⁰⁻⁴³. Diferentes datos estadísticos se observan cuando se emplea una técnica de detección diferente de ELISA^{44,45}. Se ha especulado que la presencia de HACA podría explicar los casos de fallo terapéutico; sin embargo, no todos los pacientes no respondedores presentan HACA, lo que sugiere que otros factores podrían estar implicados en ese fallo terapéutico.

La inmunogenicidad de los fármacos anti-TNF depende de su estructura, siendo mayor en aquellos de origen murino que en los humanizados o modificados por recombinación genética⁴⁶. En estos últimos, sería prácticamente imposible detectar el parátipo donde el epítipo de nuestro antígeno ha de unirse y, por lo tanto, difícil desarrollar técnicas de ELISA para cuantificarlo. La heterogeneidad en las técnicas utilizadas (ELISA, RIA) y los procedimientos no estandarizados no permiten conocer el valor real de la presencia de estos anticuerpos. Discordancias entre presencia de anticuerpos antifármaco-niveles bajos de fármaco y respuesta-efectos secundarios apuntan cada vez más a los niveles de fármaco que al desarrollo en sí de anticuerpos, como la causa principal de pérdida de eficacia^{47,48}. Además, resultados heterogéneos en relación con diferentes fármacos anti-TNF en diferentes enfermedades no explican la variación entre la presencia de anticuerpos antifármaco y la pérdida de respuesta asociada a cada terapia con cada enfermedad^{40,41,48-50}.

Si bien parece existir una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de anticuerpos antifármaco-niveles de fármaco-pérdida de eficacia-reacción infusional según datos procedentes de diferentes grupos de investigación utilizando diferentes técnicas, no conocemos en detalle la aplicación clínica (valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, la odds ratio o el riesgo relativo), así como tampoco la reproductividad intra-interensayo según los procedimientos seguidos, e intra-interlaboratorio según las técnicas de detección utilizadas, que estas determinaciones pueden ofrecer en diferentes enfermedades, para diferentes pacientes y con diferentes estrategias terapéuticas.

Conclusiones

Una gran cantidad de factores puede ser responsable de la variación en el perfil de inmunogenicidad de diferentes productos biológicos, lo que hace que estos datos deban ser interpretados con precaución. Los resultados podrían ser verdaderamente comparativos si las moléculas han sido evaluadas en las mismas condiciones, utilizando los mismos protocolos clínicos y de laboratorio, y determinando los anticuerpos antifármaco mediante procedimientos estandarizados en todos los laboratorios.

No cabe duda de que la inmunogenicidad desempeña un papel relevante en el efecto terapéutico de un fármaco, pero ejemplos

anteriores, como los procedentes de la insulina o eritropoyetina recombinantes, nos hacen ser cautos a la hora de interpretar los resultados relativos a aquellos fármacos comúnmente utilizados en nuestra especialidad. Otros factores que se deben tener en cuenta, como la vía de administración o la conservación del fármaco, aspectos relacionados con el perfil clínico del paciente y el tipo de enfermedad o las variaciones en la técnica de detección, han de ser sopesados y analizados antes de determinar cuál es la relevancia clínica de este fenómeno.

Bibliografía

- Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharm Sci*. 2001;90:1-11.
- Koren E, Zuckerman LA, Mire-Sluis AR. Immune responses to therapeutic proteins in humans-clinical significance, assessment and prediction. *Curr Pharm Biotechnol*. 2002;3:349-60.
- Stein KE. Immunogenicity: concepts/issues/concerns. *Dev Biol (Basel)*. 2002;109:15-23.
- Sharma B. Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 2: impact of container closures. *Biotechnol Adv*. 2007;25:318-24.
- Sharma B. Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 3: impact of manufacturing changes. *Biotechnol Adv*. 2007;25:325-31.
- Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20 Suppl 6:v13-9.
- Schellekens H. Relationship between biopharmaceutical immunogenicity of epoetin alfa and pure red cell aplasia. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:433-4.
- Hjelm Skog AL, Wadhwa M, Hassan M, Gharizadeh B, Bird C, Ragnhammar P, et al. Alteration of interleukin 2 (IL-2) pharmacokinetics and function by IL-2 antibodies induced after treatment of colorectal carcinoma patients with a combination of monoclonal antibody 17-1A, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, and IL-2. *Clin Cancer Res*. 2001;7:1163-70.
- Francis GS, Rice GP, Alsop JC. Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS. *Neurology*. 2005;65:48-55.
- Steis RG, Smith 2nd JW, Urba WJ, Clark JW, Itri LM, Evans LM, et al. Resistance to recombinant interferon alfa-2a in hairy-cell leukemia associated with neutralizing anti-interferon antibodies. *N Engl J Med*. 1988;318:1409-13.
- Saint-Remy JM. Immunology of factor VIII inhibitors. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28:265-8.
- Wadhwa M, Skog AL, Bird C, Ragnhammar P, Lilljefors M, Gaines-Das R, et al. Immunogenicity of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) products in patients undergoing combination therapy with GM-CSF. *Clin Cancer Res*. 1999;5:1353-61.
- Wadhwa M, Thorpe R. Unwanted immunogenicity: lessons learned and future challenges. *Bioanalysis*. 2010;2:1073-84.
- Antonelli G, Currenti M, Turriziani O, Dianzani F. Neutralizing antibodies to interferon-alpha: relative frequency in patients treated with different interferon preparations. *J Infect Dis*. 1991;163:882-5.
- Antonelli G, Currenti M, Turriziani O, Riva E, Dianzani F. Relative frequency of nonneutralizing antibodies to interferon (IFN) in hepatitis patients treated with different IFN-alpha preparations. *J Infect Dis*. 1992;165:593-4.
- Meager A, Cludts I, Thorpe R, Wadhwa M. Are neutralizing anti-GM-CSF auto-antibodies present in all healthy persons? *Blood*. 2010;115:433-4.
- EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance-non-clinical and clinical issues. EMA CHMP/BMWP/42832/2005. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/10/WC500133438.pdf
- Abbas AK. Immunoglobulin idiotypes: experimental and clinical applications. *Indian J Pediatr*. 1982;49:641-8.
- Abbas AK. Antigen presentation by B lymphocytes: mechanisms and functional significance. *Semin Immunol*. 1989;1:5-12.
- Abbas AK, Janeway Jr CA. Immunology: improving on nature in the twenty-first century. *Cell*. 2000;100:129-38.
- Hijmans W, Schuit HR, Mandema E, Nienhuis RL, Feltkamp TE, Holborow EJ, et al. Comparative study for the detection of antinuclear factors with the fluorescent antibody technique. *Ann Rheum Dis*. 1964;23:73-7.
- Nienhuis RL, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis: the antiperinuclear factor (APF). *Ned Tijdschr Geneesk*. 1965;109:1173-4.
- Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessiere C, Girbal E, Durieux JJ, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*. 1995;95:2672-9.
- Verpoort KN, Jol-van der Zijde CM, Papendrecht-van der Voort EA, Ioan-Facsinay A, Drijfhout JW, van Tol MJ, et al. Isotype distribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis reflects an ongoing immune response. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3799-808.
- Wadhwa M, Bird C, Dilger P, Gaines-Das R, Thorpe R. Strategies for detection, measurement and characterization of unwanted antibodies induced by therapeutic biologicals. *J Immunol Methods*. 2003;278:1-17.
- Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the

- detection of host antibodies against biotechnology products. *J Immunol Methods.* 2004;289:1–16.
27. Wadhwa M, Thorpe R. The challenges of immunogenicity in developing biosimilar products. *J Drugs.* 2009;12:440–4.
 28. Purcell RT, Lockey RF. Immunologic responses to therapeutic biologic agents. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2008;18:335–42.
 29. Root MA, Chance RE, Galloway JA. Immunogenicity of insulin. *Diabetes.* 1972;21(2 Suppl):657–60.
 30. Chance RE, Root MA, Galloway JA. The immunogenicity of insulin preparations. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1976;205:185–98.
 31. Fineberg SE, Galloway JA, Fineberg NS, Rathbun MJ, Hufford S. Immunogenicity of recombinant DNA human insulin. *Diabetologia.* 1983;25:465–9.
 32. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005;352:174–83.
 33. Eckardt KU, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:865–9.
 34. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med.* 2002;346:469–75.
 35. Weber G, Gross J, Kromminga A, Loew HH, Eckardt KU. Allergic skin and systemic reactions in a patient with pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies challenged with different epoetins. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2381–3.
 36. Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, Linde R, Funk M, Gungor T, et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet.* 1992;339:594–8.
 37. Jacquemin MG, Saint-Remy JM. Factor VIII immunogenicity. *Haemophilia.* 1998;4:552–7.
 38. Finckh A, Dudler J, Wermelinger F, Ciurea A, Kyburz D, Gabay C, et al. Influence of anti-infliximab antibodies and residual infliximab concentrations on the occurrence of acquired drug resistance to infliximab in rheumatoid arthritis patients. *Joint Bone Spine.* 2010;77:313–8.
 39. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuno L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1445–52.
 40. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuno L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2011;50:1445–52.
 41. Van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE, Kalden JR, Kary S, Burmester GR, et al. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1021–8.
 42. 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.
 43. De Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Aarden LA, Stapel SO, Peters MJL, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:531–5.
 44. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3782–9.
 45. Radstake TRDJ, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FHJ, Enevold C, van Riel PLCM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;68:1739–45.
 46. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies—toward improved methods of anti-antibody measurement. *Curr Opin Immunol.* 2008;20:431–5.
 47. 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.
 48. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BAC. Dealing with immunogenicity of biologics: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:211–5.
 49. Emi Aikawa N, Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;38:82–9.
 50. 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 Rheuma.* 2006;54:711–5.