Interacties tussen monoklonale antistoffen en het immuunsysteem

Marcel van den Broek, Aurelia de Vries Schultink

Samenvatting

Monoklonale antilichamen hebben diverse farmacologische en immunologische aangrijpingspunten en worden ingezet bij de behandeling van verschillende aandoeningen. Bij auto-immuunziekten worden monoklonale antilichamen gebruikt om pro-inflammatoire signalen te onderbreken, waardoor de auto-immuunreacties worden onderdrukt met als gevolg een verhoogd infectierisico. Infectieuze complicaties in de oncologie vinden voornamelijk plaats bij de toepassing van de biologicals in de hemato-oncologie omdat immuunceldepletie hier het hoofddoel is van de behandeling. Ook bij behandeling met antilichamen die interfereren in allergie-signaaltransductieroutes worden infecties waargenomen. Voor de veilige toepassing van biologicals is een risicobeoordeling van de mogelijke infectiologische complicaties noodzakelijk. Adequate screening en antimicrobiële profylaxe kunnen worden gebruikt om deze complicaties te beperken. Omgekeerd kan (de samenstelling van) het microbioom ook een effect hebben op de werking van monoklonalen. Dit lijkt voornamelijk een rol te spelen bij antilichamen waarbij Fc-effectorfuncties relevant zijn voor therapeutische effectiviteit. Ook infuusreacties zijn immunologische reacties waarbij het voornamelijk om het cytokine-releasesyndroom gaat. Bij geneesmiddelen met een groot risico hierop wordt standaard profylaxe gegeven.

Summary

Monoclonal antibodies have different pharmacological and immunological modes of actions and targets and can be used to treat many diseases. In auto-immune diseases monoclonal antibodies can be used to disrupt pro-inflammatory pathways and thereby suppressing auto-immune reactions. Because of this, patients have an increased infection risk during treatment with these biologicals. Infectious complications of monoclonal antibodies in oncology predominantly occur in hemato-oncology patients where monoclonal antibodies are used to deplete immune cells. Monoclonal antibodies that interfere in allergy pathways can also cause infections. For the safe application of these biologicals a risk assessment of potential infectious complications is required since a part of these complications can be mitigated by adequate screening and antimicrobial prophylaxis. Conversely, the (composition of the) gut microbiome can also affect efficacy of monoclonal antibody therapy, predominantly for antibodies in which Fc-effector functions are required for therapeutic efficacy. Infusion reactions to monoclonal antibodies are also immunological adverse events since these are mostly due to the cytokine-release syndrome. Routine prophylaxis is recommended for drugs with a high incidence of infusion reactions.

Inleiding

Sinds de registratie van de eerste monoklonale antistof midden jaren 80, heeft de ontwikkeling van monoklonale antistoffen een enorme vlucht genomen. Dankzij technologische ontwikkelingen worden tegenwoordig antistoffen geproduceerd die zich met een zeer hoge specificiteit richten tegen een farmacologisch target. Deze antistoffen zijn door het lichaam nauwelijks nog van endogene immunoglobulines te onderscheiden. Bovendien kunnen de sterktes van de Fc-effectorfuncties van de immunoglobulines gemodificeerd worden, waarbij het immuunsysteem geactiveerd wordt na interactie met het Fc-gedeelte op de antistof. Fc-effectorfuncties zijn

St. Antoniusziekenhuis Nieuwegein/Utrecht, afdeling Klinische Farmacie, dr. M.P.H. van den Broek, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, dr. A.H.M. de Vries Schultink, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Dr. Van den Broek is ook verbonden aan de Universiteit Utrecht, faculteit Bètawetenschappen, departement Farmaceutische Wetenschappen. Correspondentieadres: M.P.H. van den Broek (mp.van.den.broek@antoniusziekenhuis.nl)

de antistofafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC), de complementafhankelijke cytotoxiciteit (CDC) en interactie met de neonatale Fc-receptor (FcRn). ADCC en CDC zijn respectievelijk effecten van de verworven en aangeboren afweer. Binding aan de FcRn-receptor zorgt voor langere circulatietijd van antistoffen in het bloed en fungeert als transportmechanisme, bijvoorbeeld via de placenta van moeder naar het ongeboren kind. In *box 1* staan voorbeelden van antistoffen waarbij de Fc-effectorfunctie is gemodificeerd. Eiwitformuleringen die het mogelijk maken dat patiënten deze zelf thuis subcutaan kunnen toedienen in plaats van een intraveneuze toediening in het ziekenhuis betekenen een vooruitgang. De meest gebruikte monoklonale antistoffen worden in de praktijk toegepast bij aandoeningen waarbij een zekere mate van onderdrukking van de activiteit van het immuunsysteem nodig is zoals bij inflammatoire darmziekten, reuma, eczeem en multiple sclerose (MS). Ook worden monoklonale antistoffen veelvuldig ingezet als (onderdeel van een) oncologische behandeling om het immuunsysteem te activeren of om een immunoglobuline-effectorfunctie uit te oefenen tegen een maligne cel. In dit artikel bespreken wij enkele van de meest gebruikte antistoffen die voor de praktijk een relevante interactie met het immuunsysteem hebben *(tabel 1)* en hun bijwerkingen.

Box 1. *Voorbeelden van modificaties van Fc-effectorfuncties om de farmacodynamiek te veranderen [34]*

- Aanpassingen in de glycosylatie (i.e. 'glycoengineering') van het Fc-gedeelte om bindingsaffiniteit voor FcγRIII-receptor op immuuncel te verhogen (bijv. obinutuzumab).
- Weglaten van glycosylatie om geen Fc-effectorfuncties te verkrijgen (bijv. atezolizumab).
- Aanpassingen in het Fc-gedeelte om Fc-effectorfuncties uit te schakelen (bijv. durvalumab).
- Aanpassingen in het Fc-gedeelte om interactie met de neonatale Fc-receptor (FcRn) te verhogen en daarmee de halfwaardetijd te verlengen (en potentieel verhoogde penetratie in longweefsel te bereiken) (bijv. sotrovimab).
- Keuze van IgG-isotype (IgG1 voornamelijk ADCC, IgG3 voornamelijk CDC, IgG2 en IgG4 kennen beperkte tot geen ADCC/CDC effectorfuncties) (bijv. trastuzumab IgG1, desnosumab IgG2, nivolumab IgG4).

Functionaliteiten van monoklonale antistoffen

Depletie van lymfocyten

Anti-CD20-antistoffen

Anti-CD20-antistoffen grijpen aan op B-cellen die CD20 tot expressie brengen met als gevolg dat deze cellen vernietigd worden. Deze middelen worden ingezet bij B-celmaligniteiten (rituximab, obinutuzumab) maar ook bij enkele auto-immuunaandoeningen, waaronder ocrelizumab bij multiple sclerose. Binnen de groep van anti-CD20-antistoffen wordt rituximab het meeste toegepast. Het gebruik van rituximab gaat gepaard met een zes tot negen maanden durende B-celdepletie [1]. Hoewel rituximab een B-cellymfopenie veroorzaakt, is de incidentie van infecties (graad 3 of hoger) *(box 2*) beperkt omdat er in principe geen hypogammaglobulinemie of T-cellymfopenie optreedt [2]. Opportunistische infecties worden voornamelijk gezien bij patiënten die gelijktijdig andere immunosuppressiva gebruiken of bij hiv. Hypogammaglobulinemie kan echter wel na langdurige behandeling optreden vanwege verlies van plasmacellen. Routinematige antimicrobiële profylaxe rondom de behandeling met rituximab is niet geïndiceerd. Omdat anti-CD20-antistoffen het risico op reactivatie van een doorgemaakte hepatitis B-infectie verhogen, wordt bij rituximab-behandeling binnen de hematologie voorafgaand aan de therapie op hepatitis B-virus (HBV) gescreend [3,4]. Obinutuzumab wordt in toenemende mate in de hemato-oncologie toegepast omdat het een diepere B-celdepletie bewerkstelligt dan rituximab doordat bij obinutuzumab Fc-effectorfuncties zijn gemodificeerd *(box 1).* In een meta-analyse naar bijwerkingen is geconstateerd dat neutropenieen niet vaker ontstaan bij obinutuzumab gebruikers [6]. Bij het nieuwere ocrelizumab wordt wel een hogere incidentie gezien van zowel bovensteluchtweginfecties (10,9 versus 5,9 procent) als orale herpesinfecties (2,3 versus 0,4 procent) in vergelijking met placebo [7].

Box 2. *Internationale stadiering van infecties en infestaties volgens CTCAE*

Om op een gestandaardiseerde wijze de ernst van bijwerkingen en complicaties van behandelingen weer te geven wordt internationaal gebruikgemaakt van de internationale Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), waarbij een score van 1 (beperkte ernst) tot en met 5 (overlijden) wordt gebruikt.

Grofweg wordt voor algemene infecties de volgende stadering aangehouden

Graad	**Omschrijving van infectieuze bijwerking**
1	Localized, local intervention indicated
2	Moderate symptoms, oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)
3	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated
4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
5	Death

Anti-CD52-antistoffen

Alemtuzumab is een anti-CD52 monoklonale antistof en heeft een (zeer beperkte) plaats bij relapsing-remitting MS. Alemtuzumab zorgt voor depletie van rijpe lymfocyten via binding aan de CD52-receptor. Hoewel een behandeling met alemtuzumab slechts één dagelijkse toediening betreft gedurende vijf opeenvolgende dagen éénmaal per jaar, zijn de effecten op de lymfocyten langdurig. De nadir (de laagste waarde in een reeks metingen) wordt een maand na de behandeling bereikt, maar repopulatie vindt zeer geleidelijk plaats; de B-cellen zijn binnen zes maanden op het uitgangsniveau maar de CD4+-T-cellen zijn pas na meer dan één jaar op het uitgangsniveau. Neutrofielen, monocyten, eosinofielen, basofielen en NK-cellen worden slechts kortdurend beïnvloed. Ongeveer 60 procent van de patiënten ervaart gedurende het eerste jaar een infectie waarvan 40 procent een graad 3 of hoger. De Nederlandse Vereniging voor Neurologie adviseert in haar MS-richtlijn om rondom alemtuzumab-infusies profylaxe tegen herpesinfecties te geven en adviseert ook aan patiënten een *Listeria*-vrij dieet rondom de kuur. Voorafgaand aan de behandeling dient de tuberculose (tbc)-status getest te worden alsmede de aanwezigheid van varicellazostervirus (VZV)-antistoffen. Bij patiënten die negatief testen op VZV-antistof dient varicellazostervaccinatie overwogen te worden.

Anti-CD38-antistoffen

Bij de behandeling van het multipel myeloom kunnen de anti-CD38-antistoffen daratumumab en isatuximab worden gebruikt. Aangezien CD38 naast de plasmacellen waartegen het gericht is ook op andere type immuuncellen zit, zoals NK-cellen, gaat toevoeging van een anti-CD38-antistofbehandeling gepaard met lymfopenie. Mede door de afgenomen aantallen NK-cellen en een functionele hypogammaglobulinemie, hebben patiënten gedurende behandeling verminderde immuuncompetentie. Dit uit zich in infecties met voornamelijk virale verwekkers [8]. De richtlijn Behandeling Multipel Myeloom van de HOVON geeft aan dat herpeszosterprofylaxe met valaciclovir is vereist.

Interferentie met pro-inflammatoire routes

Het blokkeren van ontstekingscytokines

Anti-TNF-alfa-antistoffen

TNF-alfa is een cytokine dat een belangrijke rol speelt bij onder andere de verdediging tegen intracellulaire organismes, de vorming en onderhoud van granulomata en de afbraak van immuuncomplexen. TNF-alfa wordt geproduceerd door diverse cellen waaronder macrofagen, granulocyten en T-cellen en het komt zowel in de oplosbare als de membraangebonden vorm voor. Doordat TNF-alfaremmers TNF-alfa binden, wordt de signalering via TNF-alfa onderbroken en worden alle onderliggende processen geremd, waardoor infectiologische complicaties in de lijn der verwachting liggen. De in de praktijk meest toegepaste voorbeelden hiervan zijn infliximab en adalimumab. Reactivatie van een latente tuberculose-infectie of eerdere niet of inadequaat behandelde tuberculose dient voorafgaand aan de behandeling te

Tabel 1. Veelgebruikte monoklonale antistoffen met een voor de praktijk relevante wisselwerking met het immuunsysteem.

Groep	Voorbeelden van geneesmiddelen
Depletie van leukocyten (subsets)	
- CD20	Rituximab*, ocrelizumab, obinutuzumab
- CD52	Alemtuzumab
- CD38	Daratumumab, isatuximab
Neutraliseren van cytokinen	
• Ontstekingsmediatoren	
- TNF-alfa	Adalimumab*, etanercept*, infliximab*
- IL-1	Anakinra
- IL-6	Sarilumab, tocilizumab
- IL-12/23	Ustekinumab
- IL-17A	Bimekizumab, ixekizumab, secukinumab
- IL-23	Guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, ustekinumab
• Astma/allergie	
- IL-4/13	Dupilumab
- IL-5(R)	Benralizumab, mepolizumab, reslizumab
Migratie van leucocyten	
- α4β1-integrine	Natalizumab*
Checkpointremmers	
- CTLA-4	Ipilimumab
- PD-1	Nivolumab, pembrolizumab
- PD-L1	Atezolizumab, avelumab, durvalumab
Overige werkingsmechanismen	
- Anti-EGFR	Cetuximab, panitumumab
- RANKL	Denosumab

*Van dit geneesmiddel zijn (anno 2022) biosimilars beschikbaar.

worden onderzocht. De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) heeft in 2014 hierover een herziene verklaring uitgebracht waarin zij adviseert tuberculosescreening uit te voeren voorafgaand aan het starten van anti-TNF-therapie, bestaande uit een mantouxtest, een interferon gamma release assay (IGRA) en een X-thorax [9]. Een positieve bevinding is voldoende voor een verdenking op een latente tuberculose-infectie of (in)actieve tuberculose. Het RIVM-surveillancerapport 'Tuberculose in Nederland' uit 2020 laat zien dat het aantal tbc-patiënten dat TNF-alfamedicatie gebruikt halveerde in de periode 2010-2020, waarbij in 2020 1 procent van het totaal aantal tbc-patiënten TNF-alfamedicatie gebruikte [10]. Naast reactivatie van tbc is er ook kans op reactivatie van HBV, waardoor testen op een HBV-infectie voor aanvang van de behandeling dient plaats te vinden. Het risico op HBV-reactivatie bij gebruik van TNF-alfaremmers wordt geschat op 1 tot 10 procent [4]. Invasieve schimmelinfecties, waaronder histoplasmose, coccidioidomycose, candidiasis, aspergillose, blastomycose, en pneumocystose komen ook voor bij gebruikers. Deze infecties kunnen zich aandienen als gedissemineerde ziekte in plaats van lokale ziekte, en antigeen- en antistoftesten kunnen bij sommige patiënten met actieve infectie negatief zijn [11]. Antifungale profylaxe wordt in de literatuur voorgesteld bij patiënten met een hoog risico op een ernstig beloop van een dergelijke infectie, maar wordt in de Nederlandse praktijk beperkt toegepast.

Anti-IL-6-antistoffen

Anti-interleukine (IL-)6-antistoffen (tocilizumab, sarilumab) worden toegepast bij actieve reumatoïde artritis en bij COVID-19-patiënten [12]. Door de rol van IL-6 in de acutefaserespons hebben patiënten die IL-6-remmers gebruiken een verhoogd infectierisico. Een Amerikaans cohortonderzoek liet zien dat ernstige bacteriële , huid- en wekedeleninfecties en diverticulitis in de praktijk vaker voorkwamen bij tocilizumab in vergelijking met TNF-alfaremmers [13]. Doordat IL-6-remmers een CRP-respons kunnen maskeren, kan het zijn dat infecties pas laat worden opgemerkt. Daarnaast wordt bij COVID-19-patiënten die met IL-6-remmers worden behandeld een verhoogde incidentie van schimmelinfecties gezien [14].

Overige anti-cytokine-antistoffen

Naast de IL-6-remmers zijn er voor verschillende immunologische aandoeningen binnen de reumatologie, IBD en dermatologie remmers geregistreerd van andere cytokines zoals IL-17, IL-23 en de combinatie IL-12/23. Deze remmers interfereren in de pro-inflammatoire routes en hebben effect op de activatie van NK-cellen en differentiatie van CD4+-T-cellen maar ook op neutrofielenmobilisatie en -activatie (IL-17).

De infectieuze bijwerkingenprofielen van deze middelen zijn in vergelijking met eerder besproken IL-remmers iets milder en de bijwerkingen binnen deze overige groep zijn grofweg vergelijkbaar. Een vergelijking van de Summary of Product Characteristics (SmPC's) van deze middelen laat zien dat bovensteluchtweginfecties zeer vaak (bij meer dan 10 procent van de gebruikers) voorkomen en dat cutane schimmelinfecties (waaronder tinea, orofaryngeale en genitale) vaak (1 tot 10 procent) voorkomen. Tevens geldt voor deze middelen dat er vooraf een onderzoek dient plaats te vinden op de aanwezigheid van tuberculose, hoewel er geen duidelijk bewijs is dat deze middelen een verhoogde kans op reactivatie geven.

Het beïnvloeden van de migratie van lymfocyten

Anti-α4β1-integrine-antistof

Natalizumab wordt toegepast bij de behandeling van multiple sclerose (MS). Natalizumab is een selectieve remmer van adhesiemoleculen en bindt aan de α4-subeenheid van humane integrinen (voornamelijk aan het α4β1-integrine), die hoog tot expressie komen op het oppervlak van bepaalde leukocyten. Hierdoor wordt de interactie van het integrine met de verwante receptor VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) geblokkeerd. Bij MS ontstaan laesies in het centraal zenuwstelsel doordat geactiveerde T-lymfocyten de bloed-hersenbarrière passeren (BHB). Bij de migratie van leukocyten door de BHB is de interactie tussen adhesiemoleculen op deze ontstekingscellen en VCAM-1 op endotheelcellen van de vaatwand betrokken. Een zeer ernstige infectiologische complicatie van behandeling met natalizumab is progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), die wordt veroorzaakt door het JC-virus. Daarom wordt voorafgaand aan de behandeling onderzocht op aanwezigheid van dit virus. Dragers van het virus hebben bij een behandelduur van meer dan zes jaar een cumulatieve kans van 27 gevallen per 1000 gebruikers tegenover minder dan 0,07 gevallen per 1000 gebruikers bij seronegatieve patiënten [15]. PML leidt bij gebruikers van natalizumab in de meerderheid van de gevallen tot (ernstige) neurologische uitvalsverschijnselen en bij ongeveer 25 procent tot overlijden [16].

Interferentie met astma/allergiesignaal-transductieroutes

Anti-IL-4-/13-antistoffen

Dupilumab is een antistof die de signaaltransductie van IL-4 en IL-13 blokkeert door te binden aan de receptor. IL-4 en IL-13 spelen een belangrijke rol bij ziekten door inflammatie van de CD4-T-helpercel type 2, zoals atopische dermatitis, astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen. De meest voorkomende infectiologische bijwerkingen zijn conjunctivitis en orale herpes (bij meer dan 10 procent van de gebruikers). Ook moeten patiënten die dupilumab krijgen en een actieve intestinale worminfectie hebben, daarvoor behandeld worden voordat men dupilumab toedient. Dupilumab-therapie dient tijdelijk onderbroken te worden wanneer tijdens de behandeling een intestinale worminfectie wordt geconstateerd.

Anti-IL-5-antistoffen

De anti-IL-5-antistoffen mepolizumab en benralizumab en de anti-IL-5-receptorantistof reslizumab worden ingezet bij de behandeling van eosinofiel astma doordat IL-5 een sleutelrol heeft bij de maturatie, proliferatie en overleving van eosinofielen. Behandeling

met anti-IL-5-antistoffen heeft als nevenneffect een sterk verlaagd aantal neutrofielen in het bloed [17]. Hierdoor zijn (virale) luchtweginfecties zeer frequent voorkomende bijwerkingen bij patiënten die behandeld worden met anti-IL-5-antistoffen. Een langetermijn-studie met mepolizumab bij patiënten met ernstig eosinofiel astma liet bijvoorbeeld een incidentie zien van 608 gevallen per 1000 patiëntjaren [18].

Anti-IgE-antistoffen

Door IgE-gemedieerde immuunrespons speelt een rol in de pathogenese van allergische symptomen bij astma en rinitis. De anti-IgE-antistof omalizumab wordt daarom ingezet bij de behandeling van ernstig astma en rinosinusitis. Omalizumab verhindert de binding van IgE aan mestcellen en basofielen, waardoor degranulatie van deze cellen en het vrijkomen van histamine en andere ontstekingsmediatoren worden voorkomen. Hoewel langdurige behandeling met omalizumab leidt tot een verlaagde IgE-concentratie, werden in een Braziliaanse studie niet meer parasitaire (helmintische) infecties gezien [19].

Checkpointremming

Checkpointremmers worden ingezet bij de behandeling van een toenemend aantal (immunogene) tumoren waaronder melanoom, nierkanker en longkanker. Deze tumoren zijn in staat om met name specifieke T-cellen te beïnvloeden door expressie van activatieremmende eiwitten op de T-cel of de tumorcel zelf te bevorderen, de zogeheten checkpointreceptoren. Momenteel worden in de praktijk cytotoxisch T-lymfocytantigeen-4 (CTLA-4) en programmed death (ligand) PD-(L)1 als belangrijkste targets gezien.

CTLA-4 is een negatieve regulator van T-lymfocyt priming in de interactie met een antigeen presenterende cel. Blokkade van CTLA-4 door middel van een monoklonale antistof leidt tot een onderbreking van een inhiberend signaal voor T-celactivatie, met als resultaat dat de balans naar activatie van T-cellen verschuift/priming plaatsvindt. Tumoren kunnen ook PD-L1 tot expressie brengen, wat leidt via interactie met PD-1 op de T-lymfocyt tot inactivatie en soms zelfs tot apoptose van de T-lymfocyt. Door de blokkade van deze interactie met een monoklonale antistof gericht tegen PD-1 of PD-L1 te voorkomen, blijft de T-lymfocyt geactiveerd, wat leidt tot celdood van tumorcellen.

Combinatie van blokkade van CTLA-4 en PD-(L)1 wordt in toenemende mate toegepast, hoewel de toxiciteit van deze combinatiebehandeling aanzienlijk is. De belangrijkste toxiciteiten zijn rash en auto-immuunreacties, waaronder colitis en hypothyreoïditis, die tot onderbreking of zelfs soms tot het definitief staken van de behandeling kunnen leiden en waarbij een hoge dosering corticosteroïden noodzakelijk is om het ontregelde immuunsysteem te onderdrukken.

Onderzoeken laten zien dat er een associatie is tussen de effectiviteit van checkpointremmers en de samenstelling van het darmmicrobioom [20]. De diversiteit van het microbioom lijkt een rol te spelen maar ook het voorkomen van bepaalde species kunnen voorspellend zijn voor een gunstigere of ongunstige respons. Proefdierstudies laten zien dat door modulatie van het microbioom van een niet-responderend proefdier op checkpointremming alsnog een respons kan worden verkregen [21]. Gebruik van antibiotica is geassocieerd met een slechtere klinische uitkomst na het gebruik van checkpointremmers [22]. Het microbioom speelt waarschijnlijk geen klinisch relevante rol bij geneesmiddelen waarbij de Fc-effectorfuncties van de monoklonalen geen directe rol hebben bij de werking, zoals bijvoorbeeld bij interleukineremmers. Bij geneesmiddelen waarbij de Fc-effectorfuncties wel belangrijk zijn voor de werking, zoals trastuzumab, is er een toenemend bewijs dat er ook een associatie is tussen het microbioom en effectiviteit [23].

Overige mechanismen

Anti-EGFR-antistoffen

Colorectaalcarcinomen en plaveiselcelcarcinomen met expressie van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) kunnen worden behandeld met de anti-EGFR-antistoffen cetuximab en panitumumab. EGFR wordt niet alleen tot expressie gebracht in deze tumoren maar is een receptor in normaal epitheelweefsel zoals in de huid en op haarfollikels. Blokkade van de EGFR-receptor leidt tot remming van celgroei, inductie van apoptose en verminderde lokale productie van vascular endothelial growth factor (VEGF). Deze blokkade kan de inflammatie waarbij de neutrofielen betrokken zijn, verminderen zonder de antivirale afweer te beïnvloeden [24]. Huidreacties, waaronder acneïforme erupties en paronychia, ontwikkelen zich

bij meer dan 80 procent van de patiënten. Ongeveer 15 procent van de huidreacties is ernstig, met inbegrip van enkele gevallen van huidnecrose. Het grootste gedeelte van de huidreacties ontstaat in de eerste drie weken van de behandeling [25]. Antimicrobiële profylaxe wordt in principe niet toegepast omdat de ernst van eruptie tevens wordt gebruikt als vroege voorspeller voor de effectiviteit van de behandeling. Lokale behandeling met metronidazol, al dan niet aangevuld met een oraal tetracycline, wordt ingezet zodra de acneïforme erupties ontstaan [26].
Trastuzumab, een anti-HER2-antistof die voornamelijk wordt ingezet bij HER2+-tumoren zoals bij borstkanker, is ook gericht tegen een EGFR-receptor. HER2 is ook bekend als EGFR2-receptor. Hierbij treedt geen huidtoxiciteit op, maar worden veelal milde bovensteluchtweginfecties en urineweginfecties gemeld. Hoewel het toevoegen van trastuzumab bij gebruikers van chemotherapie een iets hoger risico op febriele neutropenie gaf, was het infectierisico bij monotherapie-trastuzumab ten opzichte van observatie slecht 0,9 procent hoger in een grote studie [27,28].

Anti-RANKL-antistof

Denosumab wordt toegepast als osteoporose-profylaxe en bij botcomplicaties bij gevorderde maligniteiten waarbij bot is betrokken. Het is gericht tegen 'receptor activator of nuclear factor-kappa-B ligand' (RANKL) en voorkomt daarmee activering van de receptor RANK op de osteoclast(precursor). Hierdoor worden de vorming, functie en overleving van osteoclasten geremd en neemt de botresorptie af. Behandeling met denosumab heeft volgens een recente meta-analyse een verhoogd risico (RR 2,66) op het krijgen van een bovensteluchtweginfectie [29]. Het exacte mechanisme hierachter is niet helemaal opgehelderd maar RANKL is onder andere betrokken bij T-celactivatie en dendritische celoverleving [30].

Infuusreacties

Infuusreacties, met symptomen als misselijkheid, rillen, dyspnoe en koorts, kunnen optreden door de toediening van monoklonale antilichamen. De kans op een infuusreactie verschilt sterk per monoklonaal antilichaam, maar de kans is het grootst na de eerste toedieningen. In de meeste gevallen is er sprake van het cytokinereleasesyndroom als gevolg van de acute activatie van het immuunsysteem via de Fc-effectorfuncties van de eiwitten [31]. Bij monoklonalen met een relatief hoge prevalentie van infuusreacties wordt standaard profylaxe gegeven voor elke toediening (paracetamol, een antihistaminicum en een corticosteroïd). Dit is veelal het geval bij de monoklonalen die direct aangrijpen op de lymfocyten, waaronder rituximab, alemtuzumab en daratumumab. Wanneer een infuusreactie tijdens toediening optreedt, wordt de toediening onmiddellijk gestaakt, wordt gewacht tot de reactie voorbij is, waarna de toediening op halve snelheid wordt voortgezet.

Beschouwing

Infectieuze bijwerkingen van monoklonale antilichamen kunnen diverse oorzaken hebben. Wanneer vermindering van het aantal circulerende immuuncellen of pro-inflammatoire cytokines het hoofddoel is van de behandeling, is het evident dat er immuungerelateerde bijwerkingen kunnen optreden. Maar ook bij geneesmiddelen waarbij het immuunsysteem niet het primaire target is kunnen infectieuze bijwerkingen optreden doordat het target toch blijkbaar een (beperkte) rol speelt in immunologische routes (RANKL en denosumab) of doordat het target via onderliggende mechanismen een infectie kan uitlokken (EGFR en cetuximab). Hoewel de meeste beschikbare monoklonale antilichamen antagonisten zijn, kunnen deze antilichamen ook pro-inflammatoir werken door inhiberende signalen te antagoneren zoals de checkpointremmers doen. Infuusreacties zijn ook voorbeelden van immunologische bijwerkingen, maar komen in de praktijk beperkt voor. Standaard profylaxe voor een infuusreactie wordt toegepast bij monoklonale antistoffen met een bekend risico hierop. Voor steeds meer aandoeningen worden monoklonale antistoffen ontwikkeld. Een voordeel van monoklonale antilichamen is dat ze zeer specifiek zijn voor een bepaald farmacologisch target en door hun relatief lange halfwaardetijd over het algemeen minder vaak gedoseerd hoeven te worden dan niet-biologische geneesmiddelen. Naast specificiteit voor het target worden steeds vaker Fc-effectorfuncties gemodificeerd om te bepalen wat er na binding aan het target met het target gebeurt. Een nadeel van monoklonale antilichamen is dat ze parenteraal toegediend moeten worden en vrij kostbaar zijn. Door patentverloop komen er echter steeds meer biosimilars op de markt (*tabel 1*). Een biosimilar is, anders dan een generiek geneesmiddel, geen exacte kopie van het origineel maar wel functioneel hetzelfde. Het is namelijk niet

mogelijk om een exacte kopie te maken [32]. Een toenemend arsenaal aan klinische studies laat zien dat biosimilars in de praktijk een vergelijkbare werkzaamheid hebben als de innovator, met vergelijkbare bijwerkingen [33]. In Nederland wordt op grote schaal overgestapt van originator naar biosimilar en zelfs van biosimilar naar een ander biosimilar. Op deze wijze probeert men deze therapieën betaalbaar en toegankelijk te houden.

Referenties

1. van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, van Oers MHJ. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. Blood. 2002;100:2257-9.

2. Gea-Banacloche JC. Rituximab-Associated Infections. Semin Hematol. 2010;47:187-98.

3. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. Br J Haematol. 2007;136:699-712.

4. Roon AHC van, Hoed CM den, Man RA de. Screenen op hepatitis-B-virusinfectie voorafgaand aan start van immuunsuppressieve therapie: niet denken maar doen! Ned Tijdschr voor Oncol. 2016;13:264-71.

5. Marshall MJE, Stopforth RJ, Cragg MS. Therapeutic Antibodies: What Have We Learnt from Targeting CD20 and Where Are We Going? Front Immunol. 2017;8:1245.

6. Amitai I, Gafter-Gvili A, Shargian-Alon L, Raanani P, Gurion R. Obinutuzumab-related adverse events: A systematic review and meta-analysis. Hematol Oncol. 2021;39:215-21.

7. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017;376:209-20.

8. Johnsrud AJ, Johnsrud JJ, Susanibar SA, et al. Infectious and immunological sequelae of daratumumab in multiple myeloma. Br J Haematol. 2019;185:187-9.

9. NVALT. NVALT Statement “Tuberculose En TNF-α Blokkerende Therapie.”; 2014.

10. Slump E, van Beurden KM. Tuberculose in Nederland 2020. Surveillancerapport Inclusief Rapportage Monitoring van Interventies.; 2020.

11. Summary of Product Characteristics (SmPC) Flixabi.

12. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. Eur J Intern Med. 2020;76:31-5.

13. Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. Ann Rheum Dis. 2019;78:456-64.

14. Peng J, Fu M, Mei H, et al. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. Published online September 24, 2021:e2295.

15. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leuko-encephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. Lancet Neurol. 2017;16:925-33.

16. Clerico M, Artusi CA, Di Liberto A, et al. Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. Expert Opin Drug Saf. 2017;16:963-72.

17. Moran AM, Ramakrishnan S, Borg CA, et al. Blood Eosinophil Depletion with Mepolizumab, Benralizumab, and Prednisolone in Eosinophilic Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202:1314-6.

18. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2019;143:1742-1751.e7.

19. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. Clin Exp Allergy. 2007;37:197-207.

20. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal Bacteria Control Cancer Response to Therapy by Modulating the Tumor Microenvironment. Science (80-). 2013;342:967-70.

21. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. Science (80-). 2018;359:91-7.

22. Tsikala-Vafea M, Belani N, Vieira K, Khan H, Farmakiotis D. Use of antibiotics is associated with worse clinical outcomes in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2021;106:142-54.

23. Di Modica M, Gargari G, Regondi V, et al. Gut Microbiota Condition the Therapeutic Efficacy of Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. Cancer Res. 2021;81:2195-206.

24. Salvana EMT, Salata RA. Infectious Complications Associated with Monoclonal Antibodies and Related Small Molecules. Clin Microbiol Rev. 2009;22:274-90.

25. Summary of Product Characteristics (SmPC) Erbitux.

26. Montfrans E, Dalen E van, Galimont-Collen JJ, et al. Behandeling van huidafwijkingen bij doelgerichte medicijnen in de oncologie. Ned Tijdschr voor Dermatologie en Venereol. 2012;22:289-98.

27. Funakoshi T, Suzuki M, Muss HB. Infection risk in breast cancer patients treated with trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2015;149:321-30.

28. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2005;353:1659-72.

29. Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, Shepshelovich D, Tsvetov G, Gafter-Gvili A. Risk for Infections During Treatment With Denosumab for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:1641-58.

30. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. Nature. 1997;390:175-9.

31. Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, Treacy G, Bouman-Thio E. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2009;5:499-521.

32. Kunkel JP, Jan DCH, Butler M, Jamieson JC. Comparisons of the Glycosylation of a Monoclonal Antibody Produced under Nominally Identical Cell Culture Conditions in Two Different Bioreactors. Biotechnol Prog. 2000;16:462-70.

33. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. Drugs. 2018;78:463-78.

34. Saunders KO. Conceptual Approaches to Modulating Antibody Effector Functions and Circulation Half-Life. Front Immunol. 2019;10.