

# Monoklonale therapeutica

## Inleiding

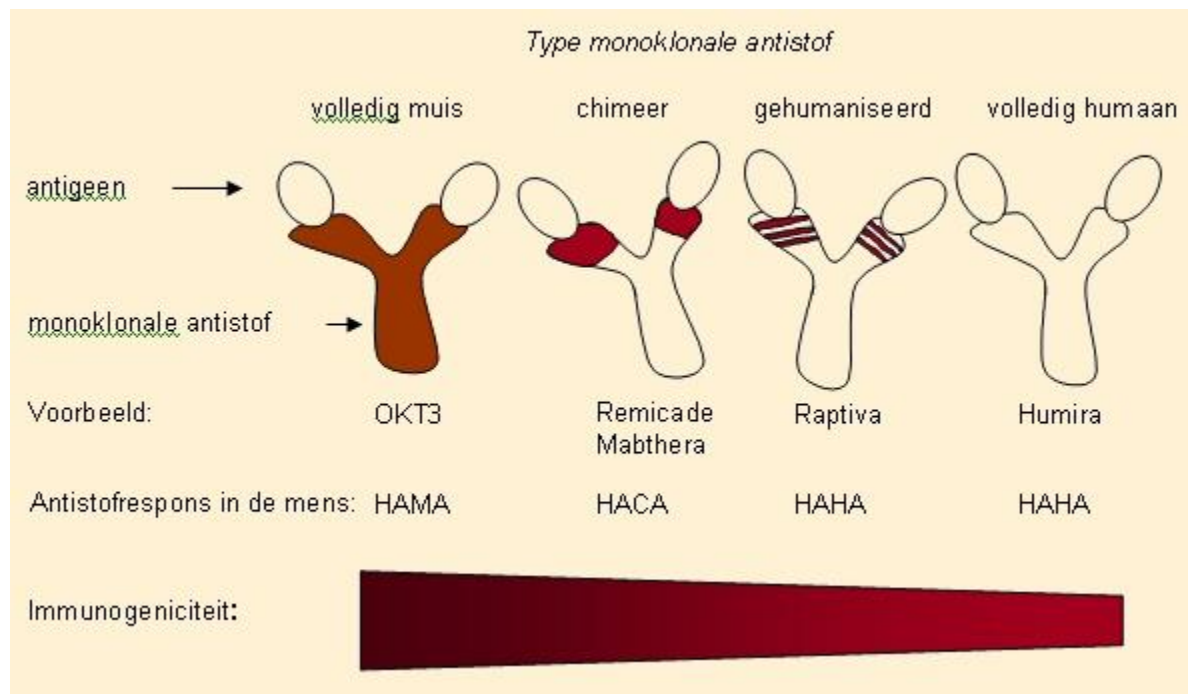
Door het overtuigende succes van de TNF $\alpha$ -remmers bij de behandeling van diverse ontstekingsziekten is de interesse in therapie met 'biologicals' zeer sterk gegroeid. De aanduiding 'biological' slaat volgens de definitie van de FDA (Food and Drug Administration) op componenten die afgeleid zijn van levende organismen, toegepast bij de mens voor behandeling, preventie of genezing van ziekten. Vooral nog wordt het begrip echter vooral geassocieerd met monoklonale antistoffen (of afgeleiden daarvan) die *in vivo* worden toegepast; op dit moment zijn meer dan twintig monoklonale antistoffen voor *in-vivo* gebruik door de FDA erkend, en worden er honderdvijftig getest in klinische trials. Maar de term 'biologicals' omvat meer: naast monoklonale antistoffen voor *in-vivo* gebruik worden ook cytokines, groeifactoren, enzymen en andere therapeutische eiwitten onder dit begrip geschaard.

De toenemende mogelijkheden binnen de biotechnologie hebben in het afgelopen decennium tot een enorme groei aan toepassingen van biologicals geleid. Tegelijkertijd werd daarnaast ook duidelijk dat deze nieuwe geneesmiddelen sterk immunogeen kunnen zijn, en dat de vorming van antistoffen ertegen de werking negatief kan beïnvloeden.

De eerste toepassing van een monoklonale antistof in de mens dateert van 1986, in de transplantatiegeneeskunde, en betreft de toepassing van de monoklonale muizenantistof OKT3, gericht tegen het CD3-molecuul. Dit gaf veel bijwerkingen, en de meerderheid van de behandelde patiënten ontwikkelde een antistofrespons (HAMA, human-anti-mouse antibodies). Dat is de reden dat tegenwoordig geprobeerd wordt om monoklonale therapeutische antistoffen door humanisering 'onzichtbaar' te maken voor het menselijk immuunsysteem, waardoor antistofvorming ertegen tot een minimum beperkt zou kunnen blijven. Zo zijn er chimere antistoffen waarbij het constante gedeelte van de monoklonale muizenantistof vervangen is door het constante gedeelte van het humane IgG-molecuul. Het aantal patiënten dat antistoffen ontwikkelt tegen deze chimere antistoffen (HACA, human-anti-chimeric antibodies) is lager gebleken dan bij gebruik van volledige muizenantistoffen, maar vormt nog steeds een probleem.

Bij gehumaniseerde antistoffen is alleen het hypervariabele deel van het immunoglobuline-molecuul van de muis afkomstig; de rest van het molecuul is humaan IgG. Tenslotte zijn er volledig humane antistoffen die worden geproduceerd via de zogenaamde 'phage-display' methode, waarbij wordt uitgegaan van menselijke immunoglobuline-genen, of antistoffen die gemaakt worden door transgene muizen, waarin de muizen immunoglobuline-genen grotendeels zijn vervangen door menselijke immunoglobuline-genen. Verrassenderwijs blijkt dat óók door deze gehumaniseerde en in principe volledig humane monoklonale antistoffen in de patiënt een antistofrespons kan worden opgewekt (HAAA, human-anti-human antibodies). De kans op antistofvorming neemt toe naarmate het geneesmiddel vaker wordt geïnjecteerd; dit proces kan negatief beïnvloed worden door gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva.

*Figuur 1: Schematische weergave van verschillende typen monoklonale antistoffen en het type antistofrespons dat kan worden opgewekt in de mens*



Bekende voorbeelden van succesvolle monoklonale therapeutica zijn TNF $\alpha$ -remmers als infliximab (Remicade) en adalimumab (Humira), die in toenemende mate toegepast worden bij ontstekingsziekten als reumatoïde artritis, de ziekte van Bechterew, de ziekte van Crohn, psoriasis enz. De anti-CD20 antistof rituximab (Mabthera), gericht tegen B-cellen, werd oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van lymfomen, maar wordt in toenemende mate ook bij chronische ontstekingsziekten als systemische lupus erythematosus (SLE), reumatoïde artritis en bij het Sjögren-syndroom gebruikt.

Om het effect van behandeling met biologicals in relatie tot plasmaspiegels en immunogeniciteit te kunnen bestuderen hebben wij in samenwerking met het Jan van Breemeninstituut te Amsterdam unieke testen ontwikkeld die ons in staat stellen om geneesmiddelspiegels en antistofvorming te kunnen meten. De relevantie deze bepalingen blijkt uit een reeks onderzoeken waarvan de belangrijkste bevindingen hieronder zijn samengevat.

Aangetoond kon worden dat ondanks humanisering van monoklonale antistoffen tóch antistofvorming in patiënten kan optreden in circa 40% van de infliximab-behandelde en  $\pm$  15% van de adalimumab-behandelde RA-patiënten. Hierdoor neemt de effectieve dosis van het geneesmiddel af omdat complexvorming tussen geneesmiddel en gevormde antistoffen zorgt voor een versnelde klaring van het geneesmiddel. Of de gevormde antistoffen de antigeenbindingsplaats van het geneesmiddel neutraliseren dan wel binden aan een epitoom die niet interfereert met de antigeenbinding is niet relevant; in beide gevallen vindt een versnelde klaring van het geneesmiddel plaats. In klinische studies hebben wij inderdaad voor zowel infliximab als voor adalimumab een relatie aangetoond tussen antistofvorming, verlaagde plasmaspiegels en verminderde effectiviteit. De relatie tussen antistofvorming tegen infliximab en effectiviteit van behandeling wordt weergegeven in figuur 2.

Naast het verminderen van de effectieve dosis waren de gevormde antistoffen in een aantal gevallen ook geassocieerd met klinische problemen voor de patiënt. Dit bleek vooral bij Sjögren-patiënten die met rituximab (anti-CD20) werden behandeld. HACA-vorming trad op in 4 van 15 patiënten. Bij drie van de vier HACA-positieve patiënten werd een heftige, serum-ziekte-achtige klinische reactie waargenomen. De waarde van betrouwbare spiegel- en antistofmetingen wordt steeds beter onderkend in de internationale vakliteratuur. Uit onze data, en uit resultaten van anderen, blijkt dat het zinvol is om bij

onvoldoende werking van het geneesmiddel of bij het optreden van overgevoeligheidsreacties tijdens toediening, het mogelijke ontstaan van therapeuticum-specifieke antistoffen te onderzoeken.

## Meting van antistoffen tegen monoklonale therapeutica

Antistoffen tegen infliximab en adalimumab worden met behulp van gevalideerde antigeen-bindingstesten (RIA) routinematig bepaald. Ook testen voor antistoffen tegen enbrel (Etanercept) en rituximab (Mabthera) worden inmiddels, zij het vooralsnog voornamelijk voor researchdoeleinden, uitgevoerd. Voor de bepaling wordt serum gebruikt. Het is belangrijk om het testmonster vlak voor toediening van een nieuwe dosis geneesmiddel af te nemen. Afname vlak na toediening kan leiden tot fout-negatieve resultaten: alle in de circulatie aanwezige antistoffen zijn dan gebonden aan het geneesmiddel. Resultaten van de antistofbepaling worden uitgedrukt in arbitraire eenheden per milliliter (AE/ml). Uitslagen worden bij meting van antistoffen tegen infliximab (Remicade) en tegen adalimumab (Humira) als positief beschouwd als de gevonden waarden hoger zijn dan 12 AE/ml. Naar verwachting zal in de nabije toekomst het arsenaal aan testen voor monoklonale therapeutica beduidend toenemen.

Het is in dit verband relevant om te vermelden dat Sanquin, na overleg, bereid is om te onderzoeken of een bepaling voor antistoffen tegen een nog niet tot het routinepakket behorend monokonaal therapeuticum opgezet kan worden.

## Meting van plasmaspiegels van monoklonale therapeutica

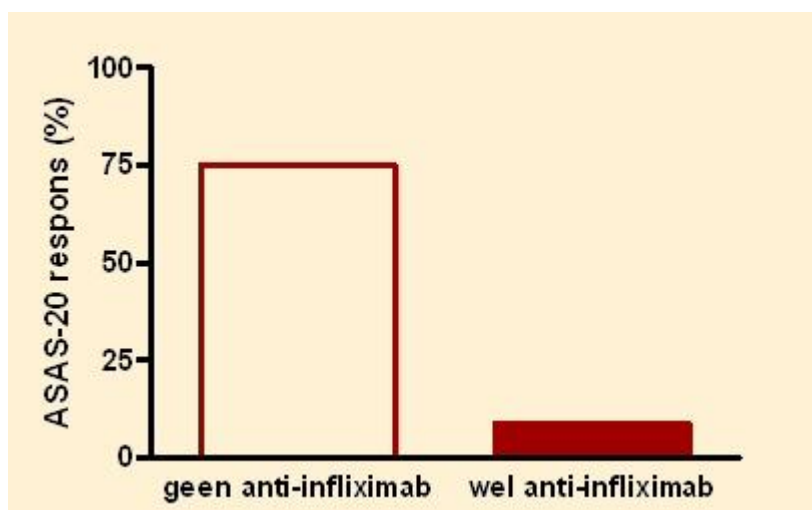
Naast meting van antistoffen is het mogelijk om de spiegel van een aantal monoklonale therapeutica (infliximab, adalimumab, enbrel, rituximab) in patiëntenserum te laten meten. Dit wordt gedaan middels een ELISA, en geeft een goede aanvulling op de antistoftest.

## Interpretatie van uitslagen

De combinatie van het meten van spiegels van een monokonaal therapeuticum en antistofvorming ertegen kan bijdragen aan optimale therapie voor de individuele patiënt.

*Figuur 2: Aanwezigheid van antistoffen tegen infliximab bij Bechterew-patiënten is gecorreleerd met een slechte respons op behandeling na 54 weken (gemeten als percentage van de patiënten met een minimaal 20%- ige afname van ziekteactiviteit (ASAS 20-respons)). Slechts 1 van de 11 (9%) patiënten met HACA vorming tegen infliximab voldeed aan de ASAS 20-criteria. Dit was significant minder dan bij patiënten zonder HACA-vorming tegen infliximab (20/27, 75%.)*

*Geadapteerd uit MK de Vries et al., Ann Rheum Dis 2007;66:1252*



Globaal zijn de volgende (combinaties van) uitslagen mogelijk:

1. normale spiegel, geen aantoonbare antistofvorming
2. lage spiegel, geen aantoonbare antistofvorming
3. geen spiegel, wel antistofvorming

Bij de interpretatie van de uitslagen geldt dat bij normale geneesmiddelspiegels en afwezigheid van antistoffen, met name bij positieve behandelingsresultaten, continuering van behandeling met biologicals zinvol is.

Als de behandeling geen positief klinisch effect oplevert, antistoffen worden gevonden en geneesmiddelspiegels niet aantoonbaar zijn, is dat reden om toepassing van het (dure) therapeuticum te staken.

Bij patiënten met antistoffen tegen het geneesmiddel kan het raadzaam zijn om over te gaan op een ander middel met hetzelfde aangrijpingspunt.

Indien een patiënt niet gunstig reageert op behandeling terwijl wél voldoende hoge plasmaspiegels gevonden worden, lijkt switchen naar een middel met een ander aangrijpingspunt de meest aangewezen strategie. Bij patiënten met lage plasmaspiegels kan ook dosisophoging worden overwogen.

Er is vooralsnog dringend behoefte aan nieuwe betrouwbare prospectieve gegevens om de tot nu toe vaak empirische data omtrent de beste keuze voor aanpassing van de behandeling wetenschappelijk verder te onderbouwen.