

# VU Research Portal

## Clinical implications of immunogenicity

Bartelds, G.M.

2011

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Bartelds, G. M. (2011). *Clinical implications of immunogenicity*. [PhD-Thesis – Research external, graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# **Nederlandse samenvatting**

Sinds de opkomst van de biologicals heeft de behandeling van verscheidene aandoeningen een vlucht genomen. Biologicals zijn geneesmiddelen bestaande uit natuurlijke eiwitten zoals antilichamen en cytokines, of fragmenten van eiwitten of synthetische peptiden. In Nederland wordt de term vooral gebruikt voor kunstmatige peptiden die heel specifieke signaleiwitten (zoals receptoren of cytokines) uitschakelen en zo ziekteprocessen (zoals reumatoïde artritis, psoriasis, inflammatoire darmziekten, kanker en maculadegeneratie) beïnvloeden. Deze biologicals kunnen variëren van substanties die (zoveel mogelijk) identiek zijn aan lichaamseigen materiaal, tot monoklonale antilichamen, tot receptor constructen. In de meeste van deze disciplines hebben de biologicals voor een enorme therapeutische vooruitgang gezorgd. Aandoeningen waarvoor vroeger geen of een inadequate behandeling voorhanden was, kunnen nu succesvol behandeld worden. Binnen de reumatologie worden met name de Tumor necrosis factor (TNF)-remmers op grote schaal voorgeschreven voor de behandeling van reumatoïde artritis, ziekte van Bechterew en artritis psoriatica.

Ondanks de grote voordelen die behandeling met biologicals biedt, zijn er ook nadelen. De meerderheid van de patiënten met reumatoïde artritis respondeert goed op behandeling, echter ongeveer 30 tot 40% van de patiënten heeft ondanks de behandeling met TNF-remmers een persisterende ziekteactiviteit of een opleving van de ziekte. Een ander nadeel van de behandeling met biologicals is dat deze medicijnen aanzienlijk duurder zijn dan de conventionele medicijnen. Omdat deze medicijnen tevens veel gebruikt worden voor chronische ziekten leidt dit tot belangrijke farmaco-economische consequenties. Tot slot zijn er bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van biologische medicijnen. De TNF-remmers die gebruikt worden binnen de reumatologie zijn geassocieerd met reactivatie van latente tuberculose en andere infecties. Ook zijn er aanwijzingen voor een mogelijke relatie met lymfomen, solide tumoren, maligniteiten van de huid (non-melanomen), multipele sclerose, psoriasis en exacerbaties van hartfalen.

Een ander belangrijk aspect is de immunogeniciteit van biologicals. Immunogeniciteit is de mogelijkheid van een middel tot het opwekken van een immuunrespons in het lichaam, meestal in de vorm van antistoffen tegen het betreffende middel. De vorming van antistoffen tegen verscheidene biologicals is geassocieerd met lage tot niet detecteerbare bloedspiegels van het medicijn en met een verminderd behandelresultaat. Bovendien is de vorming van antistoffen tegen biologicals geassocieerd met bepaalde bijwerkingen. Antistoffen tegen bijvoorbeeld infliximab zijn geassocieerd met infusiereacties. Daarnaast zijn antistoffen tegen epoëtine geassocieerd met het ontstaan van aplastische anemie. In de belangrijke grote gerandomiseerde klinische trials waarin biologicals onderzocht zijn, was de informatie die gegeven werd over de immunogeniciteit van deze middelen beperkt. De technieken om antistoffen tegen de medicijnen te meten werden summier beschreven en de gerapporteerde lage incidentiecijfers van deze antistoffen en de niet gevonden associaties met klinische respons komen niet overeen met de resultaten die gevonden zijn in latere studies over immunogeniciteit.

Dit proefschrift bestaat uit verschillende studies die de meest belangrijke aspecten van de immunogeniciteit van monoklonale antilichamen beschrijven. De belangrijkste onderzoeksvragen van dit proefschrift zijn:

- Is immunogeniciteit van monoklonale antilichamen klinisch relevant?
  - Wat betreft de effectiviteit van deze middelen
  - Wat betreft bijwerkingen van deze middelen
- Welke factoren beïnvloeden immunogeniciteit?
- Hoe kunnen klinici het beste omgaan met (de gevolgen van) immunogeniciteit?

## De immunogeniciteit van volledig humane monoklonale antilichamen

Van de vroege monoklonale antilichamen van muriene (afkomstig van muizen/ratten) oorsprong is reeds sinds lange tijd bekend dat deze een antistofrespons veroorzaken in de vorm van humane anti-muriene antistoffen (HAMA). Deze HAMA respons leidt tot een beperkt klinisch gebruik van deze muriene antilichamen. Er is geprobeerd om monoklonale antilichamen zoveel mogelijk te humaniseren en dit heeft geleid tot de ontwikkeling van chimere (muis-humane oorsprong) en volledig humane antilichamen. Dertien jaar geleden is echter reeds aangetoond dat ook chimere antilichamen immunogeen zijn. Daarnaast is het basis idee dat we tolerant zijn voor alle lichaamseigen eiwitten waarschijnlijk onjuist. Gedurende het leven worden iedere dag nieuwe B-cel klonen gegenereerd door somatische gen recombinatie en somatische hypermutatie. Het is onwaarschijnlijk dat er meteen tolerantie voor elke B-cel kloon wordt gegenereerd zodra een nieuwe sequentie verschijnt. Het is logischer dat er continu anti-idiotypen responsen worden gegenereerd, dus ook bijvoorbeeld tegen volledig humane monoklonale antilichamen (in de vorm van humane anti-humane antistoffen; HAAA). Ondanks de ontwikkeling op het gebied van de vervaardiging van monoklonale antilichamen staat de kennis omtrent immunogeniciteit nog in de kinderschoenen. Verklaringen hiervoor kunnen zijn dat er obstakels zijn die het onderzoek naar immunogeniciteit bemoeilijken. Technische en standaardisatie kwesties, zoals de ontwikkeling van gevalideerde assays en de vergelijkbaarheid van metingen tussen verschillende studies, kunnen het onderzoek hinderen. Bovendien is de kans op een gebrek aan power aanwezig omdat antistoffen tegen monoklonale antilichamen slechts in een gedeelte van de behandelde patiënten ontstaan. In het begin van het monoklonale antilichamen tijdperk waren voldoende grote patiënten aantallen, serum afnamen en de financiële mogelijkheden om de technische aspecten te overwinnen, alleen aanwezig binnen de farmaceutische industrie.

Op het moment dat het artikel uit **hoofdstuk 1** werd geschreven was de kennis over antistofvorming tegen humane monoklonale antilichamen beperkt. Er was een beperkt aantal gegevens beschikbaar over de ontwikkeling van een immuunrespons tegen chimere antilichamen en de negatieve gevolgen daarvan op de behandeling. Zulke gevolgen waren nog niet beschreven voor adalimumab, een volledig humaan monoklonaal antilichaam. HAAA's waren gedetecteerd in 12% van de met adalimumab monotherapie behandelde patiënten met reumatoïde artritis. Er werd echter geen statistisch significant verschil gevonden in ACR 20 respons tussen de groepen met en zonder anti-adalimumab antistoffen. In die tijd rees de vraag of antistoffen tegen volledig humane antilichamen klinisch relevant waren. Het eerste bewijs hiervoor is beschreven in het artikel in **hoofdstuk 1**. Dit case report liet zien dat de ontwikkeling van HAAA's tegen adalimumab mogelijk het therapie-falen in deze patiënt zou kunnen verklaren.

**Hoofdstuk 2** laat zien dat in een populatie van 121 patiënten met reumatoïde artritis behandeld met adalimumab gedurende de eerste 28 weken 21 patiënten (17%) antistoffen ontwikkelden tegen adalimumab. De aanwezigheid van antistoffen tegen adalimumab was geassocieerd met lage of niet detecteerbare adalimumab bloedspiegels en met een verminderde klinische respons. De antistoffen tegen adalimumab zijn gericht tegen het idiotype van adalimumab en zijn daarom neutraliserend. Hiernaast kunnen de lage adalimumab bloedspiegels het gevolg zijn van een verhoogde klaring van immuuncomplexen (adalimumab- anti-adalimumab antistof) door de lever. In navolging van de studies hierboven zijn anti-adalimumab antistoffen beschreven voor verscheidene ziektebeelden waarvoor adalimumab geïndiceerd is. De incidentie van anti-adalimumab antistoffen in deze studies varieert van 2.6% tot 45%.

### **De invloed van immunogeniciteit op het behandelingseffect is klinisch relevant**

De meerderheid van de hierboven genoemde studies liet zien dat gedurende kortdurende behandeling met adalimumab de vorming van anti-adalimumab antistoffen geassocieerd was met verminderde adalimumab bloedspiegels en een verminderd behandelingseffect. Dit komt overeen met de bevindingen uit onze studies.

Lange termijn gegevens over immunogeniciteit zijn schaars. Er is één studie die de lange termijn uitkomst van adalimumab en de invloed van immunogeniciteit hierop beschrijft voor de ziekte van Crohn. De gegevens uit deze studie laten zien dat de adalimumab dalspiegels lager waren gedurende de gehele follow-up periode (20 maanden) in patiënten die voortijdig de behandeling stopten, en dat de lage dalspiegels geassocieerd waren met antistoffen tegen adalimumab. Patiënten die tenminste eenmaal adalimumab dalspiegels hadden lager dan  $<0.33 \mu\text{g/ml}$  hadden een slechter klinisch resultaat op de lange termijn dan patiënten die nooit dergelijk lage dalspiegels hadden. Vanwege het kleine patiënten aantal moeten deze resultaten echter voorzichtig geïnterpreteerd worden, daarom kunnen er op basis van deze studie geen definitieve conclusies worden getrokken over het lange termijn effect van immunogeniciteit op klinische respons.

Het doel van **hoofdstuk 3** was om de lange termijn invloed van immunogeniciteit te onderzoeken. Het beloop van anti-adalimumab antistof vorming gedurende 3 jaar follow-up evenals de klinische relevantie van antistoffen tegen adalimumab werd onderzocht. Hiertoe volgden we een cohort van 272 opeenvolgend geïnccludeerde patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met adalimumab. Antistoffen tegen adalimumab werden gemeten en eventuele associaties met voortijdig stoppen van de behandeling, ziekteactiviteit, en remissie werden onderzocht. Gedurende 3 jaar ontwikkelden 76 van de 272 patiënten (28%) anti-adalimumab antistoffen. Eenenvijftig (67%) van de antistof positieve patiënten hadden reeds antistoffen ontwikkeld gedurende de eerste 28 weken van de behandeling. De resultaten van deze studie laten zien dat de ontwikkeling van anti-adalimumab antistoffen een klinisch relevante impact op het behandelingseffect heeft. Vergeleken met patiënten zonder antistoffen tegen adalimumab, onderbraken patiënten met anti-adalimumab antistoffen niet alleen vaker en sneller de behandeling, ook hadden ze een hogere ziekteactiviteit gedurende de behandeling en kwamen ze slechts zelden in remissie. Concluderend kunnen we zeggen dat de ontwikkeling van antistoffen tegen adalimumab de lange termijn effectiviteit van de adalimumab behandeling van patiënten met reumatoïde artritis negatief beïnvloedt; de lange termijn doelen die reumatologen voor ogen hebben voor hun patiënten worden niet bereikt.

### **Het bepalen van bloedspiegels en antistoffen tegen biologicals helpt in het nemen van rationele klinische vervolgstappen in de behandeling met biologicals**

Voor een deel van de behandelde patiënten kan het gebrek aan respons op TNF remmende monoklonale antilichamen verklaard worden door een immuunrespons tegen deze medicijnen. Er zijn echter ook patiënten die niet responderen op deze middelen terwijl er geen immuunrespons kan worden aangetoond. In deze patiënten zou het gebrek aan respons verklaard kunnen worden door ziekte mechanismen die niet primair gedreven worden door TNF. Kortom, er lijken verschillende typen non-responders te bestaan met verschillende onderliggende pathogene mechanismen die het gebrek aan respons verklaren. Weten waardoor het gebrek aan respons tegen een TNF-remmer wordt veroorzaakt kan helpen om te bepalen of het zinvol is om de patiënt een andere TNF-remmer voor te schrijven of liever een middel gebaseerd op een ander werkingsmechanisme.

Daarom hebben we de relatie tussen immunogeniciteit en het effect van switchen van de ene TNF-remmer infliximab naar de volgende TNF-remmer adalimumab onderzocht in een populatie van 235 patiënten met reumatoïde artritis. **Hoofdstuk 4** laat zien dat anti-TNF naïeve patiënten (patiënten die

niet eerder een TNF-remmer hadden gebruikt) een betere respons op adalimumab hadden dan patiënten die reeds gefaald hadden op de vorige TNF-remmer infliximab. De infliximab falers werden verdeeld in patiënten met en zonder antistoffen tegen infliximab, om vervolgens in te schatten of het falen op infliximab veroorzaakt was door antistoffen of een andere reden. Hierna bleek dat infliximab falers zonder anti-infliximab antistoffen de laagste klinische respons lieten zien op de adalimumab vervolgbehandeling. Deze resultaten suggereren dat, afhankelijk van een immuunrespons tegen een eerste TNF-remmer, falers op TNF-remmers het beste verschillende vervolgbehandelingen zouden kunnen krijgen. Patiënten die falen wegens antistoffen tegen een TNF-remmer (en lage spiegels van deze TNF-remmer in het bloed hebben) zullen waarschijnlijk goed reageren op een andere (minder immunogene) TNF-remmer en op het optimaliseren van cobehandeling met methotrexaat. Patiënten die falen op een TNF-remmer in afwezigheid van antistoffen tegen dit middel (en met adequate medicijnspiegels) profiteren echter waarschijnlijk meer van een behandeling gebaseerd op een ander mechanisme dan TNF-blokkade.

Aanvullend bewijs voor dit concept werd verkregen met behulp van de follow-up studie beschreven in **hoofdstuk 5**. Deze cohort studie onderzocht een populatie van 292 opeenvolgende patiënten met reumatoïde artritis die allen behandeld werden met etanercept. Achtennegentig patiënten (30%) waren voorheen behandeld met infliximab of adalimumab ("switchers"), de overige 203 patiënten (70%) was anti-TNF naïef. Alle switchers werden verdeeld in twee groepen: met en zonder antistoffen tegen de vorige TNF-remmer. Na 28 weken behandeling met etanercept was er geen verschil in respons tussen anti-TNF naïeve patiënten en switchers met antistoffen tegen de vorige TNF-remmer. In tegenstelling, switchers zonder antistoffen tegen de eerste TNF-remmer hadden een slechtere respons op etanercept vergeleken met zowel anti-TNF naïeve patiënten als switchers met antistoffen. De conclusie van deze studie is dat in een patiënt die faalt op een TNF-remmer, het meten van antistoffen tegen de TNF-remmer kan helpen te bepalen wat de meest gunstige vervolgstap in de behandeling is.

#### **Patiënt- en behandelingsgerelateerde factoren die geassocieerd zijn met immunogeniciteit**

Een belangrijke bevinding uit hoofdstuk 4 was ook dat patiënten die antistoffen hadden gevormd tegen de eerste TNF-remmer infliximab een hogere kans hadden op het ontwikkelen van antistoffen tegen de volgende TNF-remmer adalimumab. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat sommige patiënten eerder geneigd zijn tot een immuunrespons, mogelijk veroorzaakt door genetische factoren. Onderzoek heeft laten zien dat polymorfismen in de promotor regio van het interleukine 10 (IL-10) gen, een cytokine met een sleutelrol in antistof vorming, geassocieerd zijn met de vorming van inhibitoire antistoffen tegen recombinant factor VIII in hemofilie, en met de vorming van autoantistoffen tegen de nicotine acetylcholine receptor in myasthenia gravis. In **hoofdstuk 6** werd de hypothese onderzocht of polymorfismen in het IL-10 gen geassocieerd waren met de vorming van antistoffen tegen TNF remmers. Achtentwintig weken na de start met adalimumab behandeling werden anti-adalimumab antistoffen gemeten in 192 prospectief gevolgde kaukasische patiënten met reumatoïde artritis. IL-10 polymorfismen bleken ook in deze studie geassocieerd te zijn met de vorming van antistoffen tegen adalimumab.

Een volgende belangrijke genetische factor die een rol speelt in het optreden van immuunresponsen is het IgG allotype. Allotypen zijn kleine variaties in aminozuur sequenties in de constante gedeelten van immuunglobulinen. Deze allotypen kunnen verschillen tussen individuen en kunnen daarom immunogeen zijn indien immuunglobulinen met een bepaald allotype worden geïnjecteerd in individuen die dit allotype zelf niet tot expressie brengen. Behandeling met monoklonale antilichamen met een bepaald allotype kan daarom potentieel leiden tot de vorming van anti-allotype antistoffen. In

**hoofdstuk 7** is onderzocht of een “mismatch” in IgG allotypen tussen adalimumab en IgG in 250 patiënten met reumatoïde artritis behandeld met adalimumab geassocieerd is met de frequentie van antistoffen tegen adalimumab. Ofwel, hebben patiënten die een ander IgG allotype tot expressie brengen dan het allotype van adalimumab een hogere kans op het ontwikkelen van antistoffen tegen adalimumab tijdens behandeling? Uit de resultaten bleek dat een allotype mismatch tussen adalimumab en met adalimumab behandelde patiënten niet leidde tot een verhoogde frequentie van anti-adalimumab antistoffen. Integendeel, patiënten die hetzelfde allotype tot expressie brachten als het allotype aanwezig op het adalimumab molecuul hadden vergeleken met patiënten met een allotype verschillend van adalimumab de hoogste frequentie van anti-adalimumab antistoffen. Dit suggereert dat het allotype van adalimumab niet het meest immunogene gedeelte van het adalimumab molecuul is. Een interessante bevinding was dat anti-adalimumab antistoffen vaker voorkwamen in patiënten met het G1m17-allotype wat mogelijk wijst op een rol van dit fenotype in immuunresponsen.

Naast genetische factoren kunnen ook omgevingsfactoren de ontwikkeling van antistoffen tegen biologicals beïnvloeden. In **hoofdstuk 8** wordt de literatuur over het effect van immunosuppressiva, cobehandeling met methotrexaat of azathioprine, op de ontwikkeling van antistoffen tegen biologicals in een review beschreven. Uit de literatuur bleek dat immunosuppressiva een over het algemeen gunstig effect hadden op het verminderen van antistoffen tegen biologicals. Er zijn slechts twee prospectieve studies over dit onderwerp gepubliceerd en beiden rapporteren dat cobehandeling met immunosuppressiva leidt tot een lagere frequentie van antistoffen tegen biologicals. Deze bevindingen komen overeen met de resultaten beschreven in hoofdstuk 2,3 en 4 waarin we vonden dat patiënten die gedurende de behandeling anti-adalimumab antistoffen ontwikkelden minder vaak en in een lagere dosering gelijktijdig methotrexaat gebruikten, en bovendien vaker helemaal geen DMARD cobehandeling kregen. Het mechanisme waardoor immunosuppressiva immunogeniciteit zouden kunnen beïnvloeden is nog niet opgehelderd. Een hypothese is dat het combineren van immunosuppressiva en monoklonale antilichamen het immuunsysteem onderdrukt, wat leidt tot een verminderde antistofvorming. Met andere woorden, methotrexaat of azathioprine kunnen mogelijk de expansie van de immuunreactieve cellen blokkeren waardoor de vorming van antistoffen tegen biologicals beperkt wordt. De kwantiteit van de immuunrespons is mogelijk meer van belang dan de immuunrespons op zich. Optimalisatie van het behandelingseffect is belangrijk bij het voorschrijven van kostbare biologicals. Vooral voor die ziektebeelden waar het nu niet gebruikelijk is om gelijktijdig immunosuppressiva voor te schrijven zouden mogelijk grote voordelen te behalen zijn. Het voorschrijven van gelijktijdige immunosuppressiva bij behandeling met biologicals kan door een lagere incidentie van antistoffen tegen het gebruikte middel leiden tot meer patiënten met een therapeutisch adequate bloedspiegel van het middel. Cobehandeling met immunosuppressiva is niet geassocieerd met een hogere incidentie van (ernstige) bijwerkingen, echter om het risico op toxiciteit te minimaliseren zou de laagst mogelijke effectieve dosis gegeven moeten worden. Evidence based consensus over het voorschrijven van cobehandeling met immunosuppressiva is gewenst.

### **Bijwerkingen geassocieerd met immunogeniciteit**

Een immuunrespons tegen een biological kan leiden tot levensbedreigende bijwerkingen, zoals bijvoorbeeld het ontstaan van aplastische anemie veroorzaakt door anti-epoëtine antistoffen. De aanwezigheid van antistoffen tegen TNF-remmers is ook geassocieerd met bijwerkingen. Antistoffen tegen infliximab en infliximab-anti-infliximab immuuncomplexen zijn geassocieerd met infusie reacties. In een studie voorspelden hogere anti-infliximab titers een grotere kans op infusie reacties.

In de huidige dagelijkse klinische praktijk worden antistoffen tegen biologicals niet routinematig gemeten. Daarom continueren veel patiënten momenteel de biological behandeling ondanks de mogelijke aanwezigheid van antistoffen hiertegen, hierdoor kunnen voortdurend immuuncomplexen gevormd worden. De immuuncomplex vorming zal alleen stoppen als de biological behandeling gestaakt wordt. De potentiële risico's van deze continue stimulatie van het immuunsysteem door immuuncomplex vorming is nauwelijks onderzocht. Deze verhoogde immuuncomplexvorming is mogelijk schadelijker dan tot nu toe is aangenomen en een verhoogde alertheid zou kunnen leiden tot de ontdekking van geassocieerde bijwerkingen. In **hoofdstuk 9** worden eerst 3 patiënten beschreven die ernstige veneuze en arteriële trombo-embolische complicaties ontwikkelden tijdens behandeling met adalimumab, in al deze patiënten werden antistoffen tegen adalimumab gedetecteerd. De vraag rees of de ontwikkeling van antistoffen tegen adalimumab geassocieerd is met het optreden van trombo-embolische events tijdens adalimumab behandeling. In een cohort van 272 opeenvolgende patiënten met reumatoïde artritis behandeld met adalimumab werden anti-adalimumab antistoffen gedetecteerd in 76 patiënten. Gedurende behandeling trad acht maal een of meerdere van de volgende trombo-embolische events op: longembolie, cerebrovasculair accident, myocardinfarct, diep veneuze trombose, transient ischemic attack en vena optica trombose. Vier events gebeurden in patiënten met anti-adalimumab antistoffen en vier in patiënten zonder antistoffen. Na correctie voor confounders werd een verhoogd risico op een trombo-embolisch event gevonden voor patiënten met anti-adalimumab antistoffen vergeleken met patiënten zonder antistoffen (hazard ratio van 7.6). De patiënten aantallen waren echter relatief klein, daarom is bevestiging van deze bevindingen in andere cohorten noodzakelijk. Desondanks zouden deze bevindingen een alarm signaal kunnen zijn dat er een verhoogd risico op trombo-embolische events bestaat voor patiënten met een immuunreactie tegen biologicals. Een alarm signaal dat serieus genoeg is om verder te onderzoeken.



### **Monitoren van immunogeniciteit geïncorporeerd in een klinisch model**

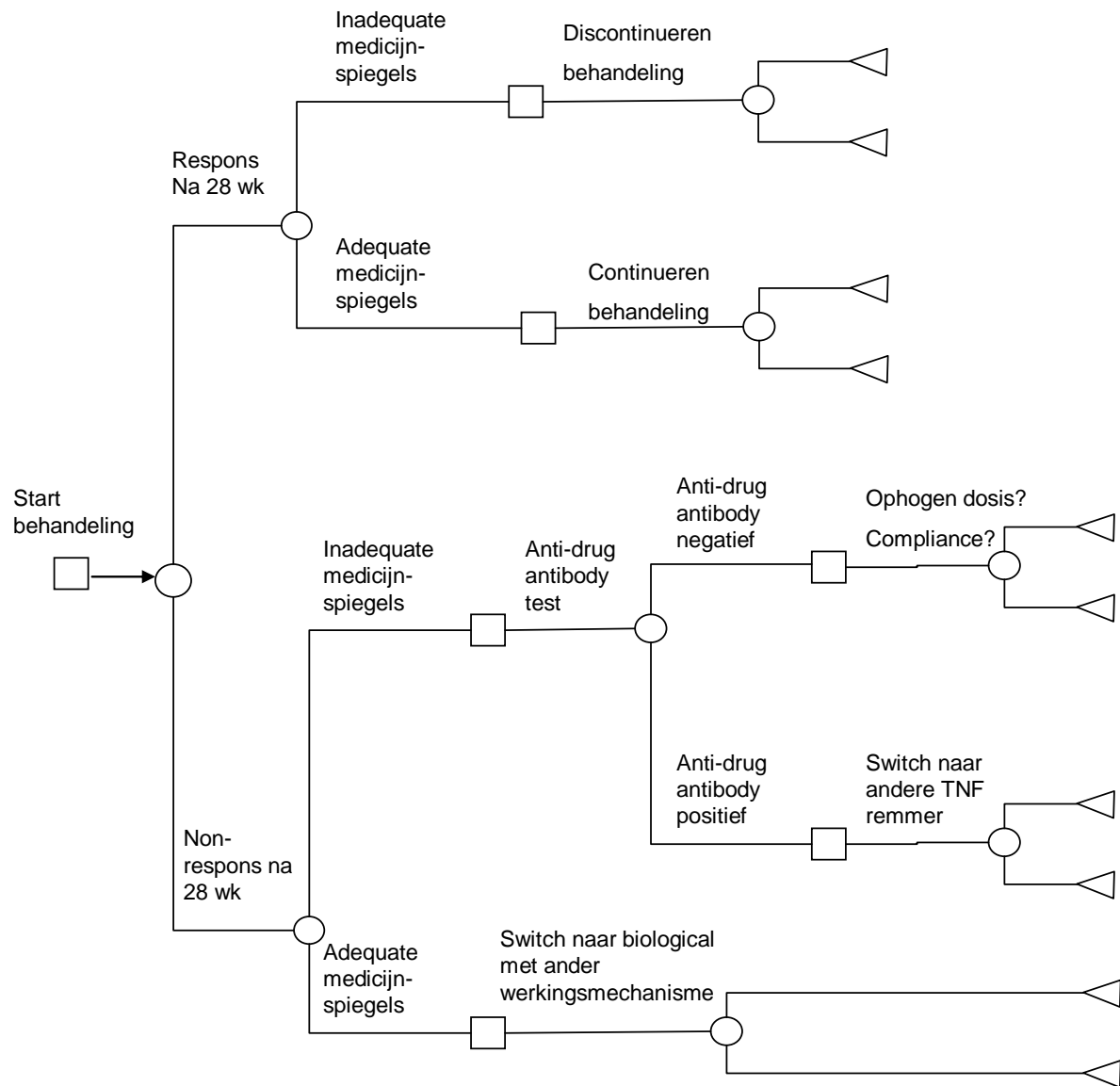
Samenvattend leiden de gegevens uit dit proefschrift tot de volgende conclusies:

- Volledig humane monoklonale antilichamen kunnen een immuunrespons opwekken
- Antistoffen tegen biologicals zijn klinisch relevant en kunnen het behandelresultaat negatief beïnvloeden
- Immunogeniciteit kan geassocieerd zijn met bijwerkingen
- Het monitoren van immunogeniciteit helpt bij het bepalen van klinische vervolgstappen
- De omvang van een immuunrespons is geassocieerd met patiënt- en behandelingsgerelateerde factoren
- Zowel genetische als behandelingsgerelateerde risicofactoren kunnen leiden tot een hogere kans op het ontwikkelen van antistoffen tegen biologicals

Deze bevindingen moeten leiden tot klinische consequenties. Het routinematig monitoren van medicijnspiegels en antistoffen tegen biologicals in alle patiënten gedurende de behandeling is aan te bevelen. Het monitoren helpt om te begrijpen waarom een patiënt niet respondeert op een bepaalde biological. Zelfs in patiënten met een lage ziekteactiviteit is monitoren zinvol, omdat het de vraag is of de lage ziekteactiviteit een gevolg is van de behandeling indien de patiënt hoge antistoftiters tegen het medicijn en niet detecteerbare medicijnspiegels heeft. In dit geval heeft de patiënt waarschijnlijk een lage ziekteactiviteit ondanks de behandeling. Het aanpassen van het beleid gefundeerd op het monitoren van immunogeniciteit zou kunnen leiden tot een meer (kosten)-effectieve behandeling. Ten eerste hadden patiënten met antistoffen tegen adalimumab gedurende behandeling een hogere ziekteactiviteit en bereikten zelden remissie (hoofdstuk 3). Bovendien laten de gegevens uit hoofdstuk 4 en 5 zien dat patiënten die niet responderden op een TNF-remmer ondanks adequate medicijnspiegels in afwezigheid van antistoffen tegen het medicijn, waarschijnlijk meer profijt hebben van een behandeling gebaseerd op een ander werkingsmechanisme dan TNF blokkade. Tot slot kan het standaard monitoren van immunogeniciteit helpen mogelijke zeldzame bijwerkingen geassocieerd met de ontwikkeling van antistoffen te onderzoeken.

Samenvattend: Het negeren van immunogeniciteit lijkt een belasting te zijn voor zowel de patiënt als voor de maatschappij; voor de patiënt vanwege het verminderde behandelresultaat en het risico op bijwerkingen en voor de maatschappij vanwege farmaco-economische aspecten waaronder ziekte- en behandelingskosten. Het lijkt zinvol dat klinici zich hiervan bewust worden, ondanks dat (kosten-effectiviteits) studies nodig zijn om het effect van het negeren van immunogeniciteit te onderzoeken.

Van sommige biologicals is de potentiële immunogeniciteit wel onderzocht, maar zijn er geen klinisch relevante immuunresponsen gevonden, zoals voor etanercept, een TNF receptor Fc-fusie eiwit. EULAR good responders bleken echter wel hogere etanercept bloedspiegels te hebben dan EULAR non-responders. Een klein aantal studies vond een lage incidentie van anti-etanercept antistoffen, maar de klinische relevantie van deze antistoffen kon niet worden aangetoond. Zelfs voor biologicals waarvoor geen klinisch relevante immuunreacties zijn gevonden, kan het monitoren van medicijnspiegels voordelen opleveren. Patiënten die niet responderen op de behandeling met bijvoorbeeld etanercept ondanks adequate medicijnspiegels in het bloed zouden mogelijk meer profijt hebben van een medicijn gebaseerd op een ander werkingsmechanisme dan TNF blokkade.



**Figuur 1.** Toepassing van het meten van immunogeniciteit in een klinisch model.

Figuur 1 toont in een model hoe het meten van immunogeniciteit in de klinische praktijk toegepast kan worden.

Bij het bepalen van een immuunrespons zijn er een aantal belangrijke praktische zaken waar rekening mee moet worden gehouden. Ten eerste kunnen alleen valide resultaten over immunogeniciteit kunnen worden gegenereerd indien bloed afnames plaatsvinden vlak voor een medicijn injectie of infusie, zodat een dalspiegel wordt verkregen. Met de huidige assays kunnen antistoffen tegen biologicals alleen betrouwbaar worden gedetecteerd indien de hoeveelheid antistoffen tegen het medicijn de hoeveelheid medicijn in het bloed overschrijdt, vanwege de vorming van immuuncomplexen. Aanwezigheid van hoge medicijnspiegels stoort de assay en leidt tot een onderschatting van de productie van antistoffen. De data uit hoofdstuk 2 lieten zien dat antistoffen tegen adalimumab soms niet meer detecteerbaar waren tijdens het verloop van de behandeling. Dit zou het gevolg van aanwezige medicijnspiegels in het afgenomen sample kunnen zijn, ook al is het verleidelijk om te speculeren dat voortdurende blootstelling aan een medicijn kan leiden tot tolerantie voor het medicijn waar het in eerste instantie een immuunrespons veroorzaakte. Om een onderscheid te kunnen maken tussen deze twee mogelijkheden is er een assay ontwikkeld die antistoffen tegen biologicals kan detecteren in aanwezigheid van medicijnspiegels. Echter in de huidige klinische praktijk waarin standaard assays worden gebruikt is het noodzakelijk om dalspiegels af te nemen. Bij twijfel over de resultaten is het aan te raden om opeenvolgende dalspiegel-samples af te nemen. De slotconclusie is dat het monitoren van immunogeniciteit van alle met biological behandelde patiënten wordt aanbevolen tenminste eenmaal een half jaar na de start van de behandeling (of eerder in het geval van non-respons) en daarna in alle patiënten met een onvoldoende respons.

### **Toekomstig onderzoek**

Zoals reeds eerder beschreven is het onderzoek naar immunogeniciteit nog relatief jong. Verder onderzoek is hard nodig om meer kennis te vergaren over immunogeniciteit en deze kennis bruikbaar te maken voor de klinische praktijk. Klinische doelstellingen binnen het onderzoeksveld zijn:

- Ontwikkeling van voldoende specifieke en sensitieve assays om laagdrempelig immunogeniciteit te kunnen testen in de klinische praktijk
- Standaardisatie van de assays
- Implementatie van de klinisch relevante kennis over immunogeniciteit in de klinische praktijk
- Ontwikkeling van richtlijnen voor behandeling met biologicals die het testen van immunogeniciteit incorporeren, o.a. wat de beste vervolgstap is
- Prospectieve studies die de effecten van standaard testen van immunogeniciteit in de dagelijkse praktijk onderzoeken
- Farmaco-economische studies naar de effecten van standaard immunogeniciteit tests in de klinische praktijk
- Het monitoren van bijwerkingen geassocieerd met antistoffen tegen biologicals/ (chronische) immuuncomplex vorming
- Onderzoek naar patiëntgerelateerde factoren geassocieerd met een immuunreactie en het identificeren van onderscheidende hoogrisico factoren
- Prospectieve studies leidend tot de ontwikkeling van evidence based consensus aangaande het voorschrijven van cobehandeling met immunosuppressiva tijdens behandeling met biologicals, vooral voor die ziekten waar het niet gebruikelijk is om gelijktijdig immunosuppressiva te geven