

BIJWERKINGEN MONOKLONALE ANTILICHAMEN VOOR BEHANDELING VAN ASTMA

DUIDELIJK TIJDSBELOOP VOOR CONJUNCTIVITIS BIJ GEBRUIK DUPILUMAB



Patiënten met ernstig astma kunnen baat hebben bij het gebruik van pulmonale monoklonale antilichamen. Bekende bijwerkingen zijn infecties, auto-immuniteit en injectieplaatsreacties. Om inzicht te krijgen in het veiligheidsprofiel volgt hier een overzicht van de meest gemelde bijwerkingen van omalizumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab en dupilumab.

Auteur **Annerose van der Mijle, Bianca Lokhorst, Jeltje Boer** en **Leàn Rolfes**

Astma is een veel voorkomende heterogene chronische luchtweginflammatie. Het is vaak effectief te behandelen met inhalatiecorticosteroiden en bronchodilatoren. Voor een kleine groep patiënten werkt deze behandeling niet voldoende [1-2]. Voor hen, met de diagnose 'ernstig astma', zijn sinds de komst van de biologische geneesmiddelen nieuwe behandelopties mogelijk.

In Nederland zijn vijf monoklonale antilichamen die worden toegepast als adjuvans voor de behandeling van ernstig astma: omalizumab (anti-immunoglobuline-E [IgE]), benralizumab, mepolizumab, reslizumab (anti-interleukine [IL]-5) en dupilumab (anti-IL-4/IL-13) [3]. Patiënten die hiervoor in aanmerking komen, hebben ernstig allergisch of eosinofiel astma dat ondanks gebruik van inhalatiecorticosteroiden en langwerkende beta-2-agonisten niet goed onder controle is te krijgen [2].

De pulmonale monoklonale antilichamen grijpen aan op verschillende componenten in de ontstekingsreactie. Afhankelijk van onder meer de hoog-

te van het serum IgE of de hoeveelheid eosinofielen in het bloed wordt gekozen voor één van deze middelen [4].

Omalizumab

Omalizumab is een gehumaniseerd monokonaal anti-IgE antilichaam. Het is op de markt sinds 2009. De binding van omalizumab aan IgE voorkomt de binding op de IgE-receptor (FcεRI) en daardoor de degranulatie van mestcellen. De afgifte van histamine en andere ontstekingsmediatoren, die de symptomen van astma veroorzaken, wordt hierdoor geremd [5]. Omalizumab is ook geregistreerd voor de behandeling van chronische spontane urticaria [3].

Benralizumab, mepolizumab en reslizumab zijn gehumaniseerde monoklonale antilichamen. Ze zijn geregistreerd in 2015-2018 en worden gebruikt bij eosinofiel astma, gekenmerkt door verhoogde eosinofiel waarden in het bloed. Benralizumab bindt op de IL-5-receptor, terwijl mepolizumab en

reslizumab binden aan IL-5. Ze remmen daarmee de groei, differentiatie, activatie en overleving van eosinofielen [5]. Dupilumab, een volledig humaan monoklonaal antilichaam, is een IL-4-receptorantagonist. Het is op de markt sinds september 2017. Het bindt op de α subunit van IL-4- en IL-4/IL-13-receptorcomplexen, waardoor signaaltransductie van IL-4 en IL-13 wordt geïnhibeerd. IL-4 en IL-13 zijn onder meer betrokken bij de verplaatsing van eosinofielen naar de luchtwegen [6]. Dupilumab wordt ook toegepast bij constitutioneel eczeem [3].

Bekende bijwerkingen van monoklonale antilichamen zijn infecties, auto-immuniteit (door vorming van anti-drug-antilichamen), infusiereacties en een verhoogd risico op tumoren [7]. Hoge anti-drug-antilichamenwaarden kunnen leiden tot een toegenomen risico op overgevoelighedsreacties (waaronder anafylaxie), serumziekte [7] en vorming van neutraliserende antilichamen leidend tot een verminderde geneesmiddeffectiviteit [5].

De middelen grijpen aan op verschillende componenten in de ontstekingsreactie

De meest voorkomende bijwerkingen bij de pulmonale monoklonale antilichamen zijn hoofdpijn, faryngitis en injectieplaatsreacties (bij omalizumab, benralizumab, mepolizumab) en myalgie, verhoogd creatine(fosfo)kinase en anafylactische reactie (bij reslizumab) [8]. Bij dupilumab met indicatie astma worden injectieplaatsreacties vermeld als vaak voorkomende bijwerkingen. Oculaire pruritus, (allergische) conjunctivitis en blefaritis komen voor bij de indicatie atopische dermatitis [8].

In recente studies zijn cardiovasculaire bijwerkingen gerapporteerd bij omalizumab, pneumonie bij dupilumab en mepolizumab, een hogere incidentie (0,19%) van anafylaxie bij reslizumab en verslechtering van astma en bacteriële pneumonie bij benralizumab [5].

Tot januari 2020 ontving Bijwerkingencentrum Lareb 538 meldingen over omalizumab (n = 272), benralizumab (n = 24), mepolizumab (n = 93), reslizumab (n = 20) en dupilumab (n = 131). Deze meldingen rapporteren in totaal 1442 vermoede bijwerkingen (zie tabel op pw.nl).

Latentietijd

De meldingen van conjunctivitis, jeuk aan het oog en rood oog bij dupilumab laten een duidelijk patroon van de latentietijd zien. Klachten treden op met een mediane latentietijd van respectievelijk 13 weken, 39 weken en 20

weken voor conjunctivitis, jeuk aan oog en rood oog. In totaal gaan 31 (66%) patiënten met deze oogklachten door met het gebruik van dupilumab. Bij 22 (47%) meldingen waren de patiënten hersteld of herstellende van de oogklachten. De oogklachten traden voornamelijk op bij patiënten die dupilumab gebruikten voor een atopische dermatitis. Zij hebben een hogere achtergrondincidentie voor het ontwikkelen van conjunctivitis [7,9].

Lareb houdt meldingen op maligniteiten nauwlettend in de gaten

Voor de overige frequent gemelde bijwerkingen wordt geen specifiek patroon gezien voor de latentietijd. Wel is in een aantal meldingen het terugkeren van de bijwerking na elke toediening gezien (zie kader).

ERNSTIGE OOGAANDOENINGEN

Extra aandacht bestaat momenteel voor ernstige oogheelkundige bijwerkingen van dupilumab [10]. De bijsluiter van dupilumab beschrijft niet-ernstige oogaandoeningen zoals (allergische) conjunctivitis, jeuk en ooglidontsteking als vaak voorkomende bijwerkingen. Post-marketing zijn echter meer ernstige oogaandoeningen gezien. Lareb ontving drie meldingen van ernstige oogaandoeningen: cornea degeneratie en limbitis als gevolg van conjunctivitis. Patiënten die dupilumab gebruiken voor constitutioneel eczeem lijken een hoger risico te hebben op het ontwikkelen van oogklachten.

Een gevreesde bijwerking van monoclonale antilichamen is maligniteiten. Recent onderzoek toont echter geen verhoogd risico op het krijgen van een maligniteit bij gebruik van omalizumab, benralizumab, mepolizumab reslizumab of dupilumab. Langetermijnstudies zijn nodig om dit verder te onderzoeken [5]. Lareb houdt de meldingen op maligniteiten ondertussen nauwlettend in de gaten. De tot nu toe hierover ontvangen meldingen zijn divers van aard en geven tot op heden geen aanleiding tot actie. ■

Annerose van der Mijle is apotheker, Bianca Lokhorst en Jeltje Boer zijn arts en Leàn Rolfes is apotheker-epidemioloog. Allen zijn werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties, een casus over terugkerende vermoeidheid en een overzicht van de vaakst gemelde klachten: pw.nl.