



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Biologicals in de reumatologie: een overzicht van werkingsmechanismen en toepassingen

Woude, D. van der; Tubergen, A. van

Citation

Woude, D. van der, & Tubergen, A. van. (2024). Biologicals in de reumatologie: een overzicht van werkingsmechanismen en toepassingen. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 168, 34-38. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4104806>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4104806>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



KLINISCHE
PRAKTIJK

Biologicals in de reumatologie

Een overzicht van werkingsmechanismen en toepassingen

Beste collega's,
In dit artikel gaan we het hebben over
biologicals. Biologicals hebben de behandeling
van reumatische aandoeningen revolutionair
veranderd. Maar wat zijn dit eigenlijk voor
middelen? Hoe werken ze, en wat is hun plaats
in de behandeling?

door Diane van der Woude en Astrid van Tubergen

Voor artsen buiten de reumatologie is het een uitdaging om het overzicht te behouden over de diverse biologicals die in dit vakgebied worden ingezet. In dit artikel willen wij een helder overzicht van gangbare biologicals bieden. We schetsen de belangrijkste onderliggende farmacologische mechanismen. Daarnaast voorzien we de lezer van handvatten met betrekking tot bijwerkingen en voorzorgsmaatregelen voor de dagelijkse praktijk.

Patiënt A, een vrouw van 48 jaar, heeft sinds 2 jaar de diagnose 'reumatoïde artritis'. Zij is door haar reumatoloog inmiddels behandeld met diverse antireumatische medicijnen, waaronder methotrexaat en sulfasalazine, maar deze hadden onvoldoende effect. Daarom krijgt zij, nadat latente tuberculose-infectie (LTBI) en hepatitis B zijn uitgesloten, het anti-TNF-biological adalimumab toegediend. De patiënte ervaart weinig bijwerkingen van dit middel en is na 3 maanden nagenoeg klachtenvrij.

Patiënt B, een 36-jarige man met artritis psoriatica, gebruikt al enkele jaren etanercept (een TNF-alfa-blokker), nadat methotrexaat en leflunomide niet bleken te werken. De behandeling met etanercept heeft een goed resultaat op de gewrichten. Vanwege recente forse toename van psoriasis over het hele lichaam, wordt hieraan topicale therapie in de vorm van clobetasol en orale behandeling met methotrexaat toegevoegd.

Na 3 maanden heeft deze behandeling niet tot het gewenste effect geleid. Daarop wordt besloten om etanercept te vervangen door adalimumab, eveneens een TNF-alfa-blokker. Na nog eens 3 maanden volgt evaluatie en blijkt de psoriasis nog altijd actief te zijn. In overleg met de dermatoloog wordt adalimumab daarop vervangen door ixekizumab (een remmer van IL-17A), omdat hiervan een goed effect op de psoriasis verwacht wordt. Dit middel geeft uiteindelijk een goed resultaat.

BESCHOUWING

Hoewel het voor veel patiënten klinkt alsof zij met een biological een 'biologisch' en daarmee natuurvriendelijk, minder 'chemisch' geneesmiddel zullen krijgen, is dit niet hoe biologicals aan hun naam

kernpunten

- Biologicals zijn eiwitten voor therapeutische toepassing – hoofdzakelijk antilichamen – die worden geproduceerd in een biologisch systeem, zoals een cellijn of *E. coli*.
- De meeste biologicals die worden toegepast in de reumatologie remmen cytokines die een dominante rol spelen in de pathofysiologie van reumatische aandoeningen.
- Tot de biologicals behoren onder meer tumornecrosefactor(TNF)-blokkers en remmers van interleukines, zoals IL-1, IL-6, IL-17 en IL-23.
- Bij systeemziekten als SLE en lymfomen worden biologicals ingezet die gericht zijn tegen B-cellen.

komen. Biologicals – in het Engels ook wel 'biologics' genoemd – zijn geneesmiddelen die vanwege hun complexe chemische structuur alleen geproduceerd kunnen worden in een biologisch systeem, dat wil zeggen: met behulp van bepaalde cellijnen of micro-organismen, zoals *E. coli*.

Naam en structuur

De nomenclatuur van biologicals heeft te maken met hun moleculaire structuur. Veel namen van biologicals eindigen op '-mab', wat staat voor 'monoklonaal antilichaam'.^{1,2} Dat zijn in feite therapeutische antilichamen die niet door het eigen afweersysteem zijn gemaakt, maar als medicijn worden toegediend. Door hun binding aan bijvoorbeeld cytokines verhinderen biologicals dat cytokines hun receptoren bereiken en tot ontsteking leiden. De eerste generatie van monoklonale antilichamen was soms nog chimeer. Dat wil zeggen dat delen van het antilichaam geen menselijke oorsprong hadden, maar afkomstig waren van B-lymfocyten uit muizen. Het chimere karakter van de monoklonale antilichamen wordt weerspiegeld in de naam, die eindigt op 'ximab' (infliximab, rituximab). Door de niet-menselijke oorsprong leiden deze middelen vaker tot sensibilisatie en allergische reacties. De nieuwe biologicals zijn daarom volledig gehumaniseerd; deze zijn te herkennen aan de namen die eindigen op '-umab'.

Slechts enkele biologicals hebben andere namen, omdat zij zijn opgebouwd uit een receptor met daaraan een antilichaamstaart. Deze middelen vangen lichaamseigen ontstekingsstoffen weg en hebben daarom '-cept' als naamsuitgang gekregen, van het Engels 'to intercept'. Voorbeelden zijn etanercept en abatacept.

Door de complexe chemische structuur met meerdere eiwitketens kunnen biologicals niet oraal worden ingenomen, omdat zij dan in het maag-darmkanaal worden afgebroken. Daarom moeten alle biologicals subcutaan of intraveneus worden toegediend. Ook moeten zij gekoeld worden bewaard.

Werkingsmechanisme

Biologicals zijn ontwikkeld op basis van belangrijke inzichten in de pathofysiologie van reumatische aandoeningen. Door een beter begrip van de processen en moleculen die leiden tot ontstekingen konden geneesmiddelen worden gemaakt die heel gericht de hoofdrolspelers uitschakelen. De figuur geeft de belangrijkste mechanismen en aangrijpingspunten van biologicals weer, met reumatoïde artritis als voorbeeld.

De eerste stap in het ontstekingsproces is activatie van T-lymfocyten door een binding tussen costimulatoire moleculen op de T-cel en de antigeen-presenterende cel. Vervolgens gaat de T-cel delen en signaalstoffen (cytokines) afgeven, die verschillende andere immuuncellen activeren. Zo worden B-cellen geactiveerd, die vervolgens overgaan in plasmacellen die auto-antilichamen kunnen produceren. Ook macrofagen worden geactiveerd. Deze spelen een beslissende rol doordat zij verschillende pro-inflammatoire cytokines produceren, zoals TNF-alfa, IL-1 en IL-6. Onder invloed van deze cytokines treden veranderingen in kraakbeen en bot op, die uiteindelijk leiden tot schade en destructie van gewrichten.

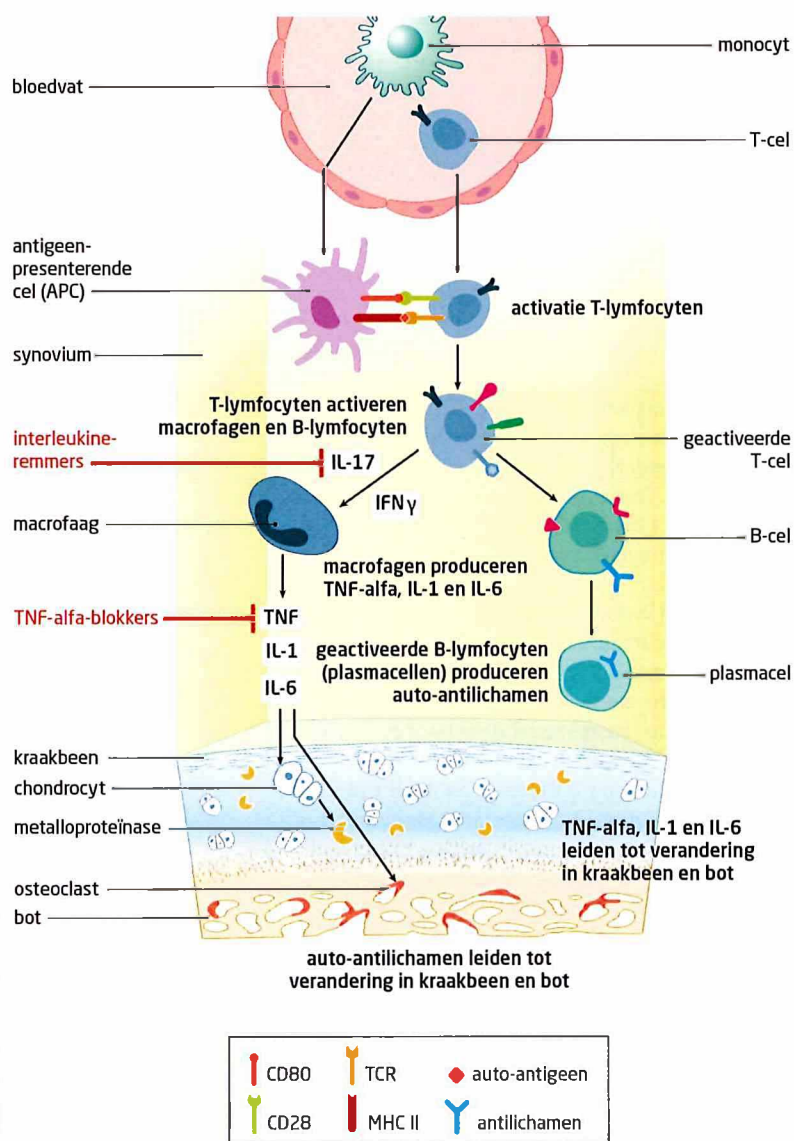
Veel van de elementen die we hier noemen, zoals de T- en B-lymfocyten en cytokines, spelen ook een rol bij andere reumatische aandoeningen, zodat biologicals inmiddels breed worden ingezet, met verschillen per ziektebeeld al naar gelang de onderliggende pathofysiologie.

Het doorslaggevend vernieuwende element van de biologicals ten opzichte van de conventionele ziekte-modificerende antireumatische behandeling ('conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs', csDMARD's; zie de uitleg) is dat de biologicals zijn ontworpen om heel gericht één specifiek molecuul in het ontstekingsproces te blokkeren, terwijl van oudere middelen als methotrexaat, sulfasalazine of leflunomide wordt aangenomen dat zij meerdere stappen min of meer beïnvloeden, maar uiteindelijk is niet precies duidelijk hoe zij werken.

De meeste biologicals zijn gericht tegen cytokines, zoals TNF-alfa, IL-6 of IL-17, of tegen hun receptoren. Zo werd bij patiënt A gekozen voor adalimumab, een TNF-alfa-blokker (zie de figuur). Enkele

FIGUUR

Aangrijpingspunten van biologicals in de pathofysiologie van reumatoïde artritis



Vereenvoudigde weergave van de pathofysiologie van reumatoïde artritis, als voorbeeld van aandoeningen waarbij biologicals toegepast worden. Omwille van de overzichtelijkheid zijn enkele interacties en terugkoppelingsmechanismen buiten beeld gelaten. De eerste stap in het ontstekingsproces is activatie van T-lymfocyten doordat zij een antigeen herkennen dat door een antigeen-presenterende cel wordt gepresenteerd; daarbij binden costimulatoire moleculen op de T-cel en antigeen-presenterende cel aan elkaar. Vervolgens gaat de T-cel delen en cytokines afgeven die verschillende andere immuuncellen activeren. Zo worden B-cellen geactiveerd tot plasmacellen die auto-antilichamen kunnen produceren. Onder invloed van IL-17 en IFN-gamma gaan macrofagen pro-inflammatoire cytokines produceren, zoals TNF-alfa, IL-1 en IL-6. Onder invloed van deze cytokines treden veranderingen in kraakbeen en bot op, die uiteindelijk leiden tot schade en destructie van gewrichten. Biologicals kunnen bepaalde stappen in dit proces blokkeren. Zo werken adalimumab en etanercept als TNF-alfa-blokkers, en wordt IL-17A geblokkeerd door ixekizumab.

biologicals die gericht zijn tegen B-cellen hebben vanuit de hematologische behandeling van lymfomen hun weg gevonden naar de reumatologie. Ook de costimulatie die vereist is om T-cellen te activeren, kan met biologicals worden onderbroken. Ook in de oncologie wordt overigens gebruikgemaakt van biologicals die de costimulatie blokkeren, maar dan als het ware in tegenovergestelde richting. We doelen hiermee op immuuncheckpointremmers. Deze middelen blokkeren remmende costimulatoire moleculen, waardoor T-cellen gericht tegen de tumor juist worden geactiveerd.³

Met terughoudendheid toegepast

Hoewel biologicals heel effectief zijn tegen reumatische ontstekingsziekten, worden zij in Nederland en veel andere landen om meerdere redenen niet als middel van eerste keus voorgeschreven. Ten eerste is er onder behandeling met biologicals een licht verhoogd risico op ernstige infecties vergeleken met behandeling met conventionele middelen, zoals methotrexaat.⁴ Bovendien is uit meerdere studies gebleken dat de effectiviteit van biologicals en conventionele behandeling bij beginnende ziekte grotendeels vergelijkbaar is.⁵ Daarnaast zijn de kosten ook van belang, omdat biologicals nog altijd veel duurder zijn dan andere geneesmiddelen. Hoewel de komst van de eerste generieke biologicals (zogenoemde biosimilars) hierin wel enige verbetering heeft gebracht, blijven kostenoverwegingen een rol spelen, omdat patiënten met reumatische aandoeningen vaak vele jaren – soms zelfs decennialang – behandeld moeten worden.

De volgorde van behandelingen zoals beschreven bij patiënt A is daarom gebruikelijk. Deze volgorde is ook conform de geldende richtlijnen: als patiënten onvoldoende reageren op DMARD's, komen zij in aanmerking voor een biological. Er is wetenschappelijke consensus dat in dergelijke gevallen behandeling met een biological effectiever is en gewrichtsschade grotendeels kan voorkomen.⁶

Biologicals bij de behandeling van reumatische aandoeningen

Biologicals worden ingezet voor de behandeling van reumatische aandoeningen als NSAID's of DMARD's onvoldoende effect hebben. Meestal wordt als eerste gekozen voor een TNF-blokker (etanercept, adalimumab of infliximab), omdat hier al lang ervaring mee is en er inmiddels biosimilars van deze middelen beschikbaar zijn, die lagere kosten met zich meebrengen.

Doorgaans zijn biologicals zeer effectief in het onderdrukken van ontsteking en kunnen patiënten dankzij deze middelen blijven deelnemen aan de maatschappij. De biologicals kunnen echter na verloop van tijd hun werking verliezen, bijvoorbeeld doordat het immuunsysteem antistoffen tegen het middel gaat maken. Om dit te voorkomen wordt aanbevolen om patiënten met reumatoïde artritis gelijktijdig te behandelen met methotrexaat of een andere

uitleg

In de reumatologische literatuur wordt tegenwoordig onderscheid gemaakt tussen verschillende 'disease modifying anti-rheumatic drugs' (DMARDs). Men onderscheidt biologische DMARDs (bDMARDs), conventioneel synthetische DMARDs (csDMARDs) en 'targeted' synthetische DMARDs (tsDMARDs), zoals JAK-inhibitoren.

DMARD.⁶ Voor artritis psoriatica en axiale spondyloartritis is het nut van deze comedicatie onvoldoende bewezen en wordt zij ook niet aanbevolen.

Als een biological onvoldoende effect heeft of het effect verloren is gegaan, staat de reumatoloog voor de keuze welk volgend middel in te zetten. Dit kan een andere TNF-blokker zijn, maar je kunt ook kiezen voor een biological met een ander werkingsmechanisme, zoals bij patiënt B, bij wie werd gekozen voor een anti-IL17. Voor patiënten met reumatoïde artritis zijn er verschillende alternatieve biologicals beschikbaar (tabel).

De keuze van een volgende biological wordt bepaald door diverse factoren, zoals het risico op infecties, de aanwezigheid van reumafactor of auto-antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (anti-CCP) en de mogelijkheid tot inname van een DMARD als comedicatie. Bij patiënten met artritis psoriatica of axiale spondyloartritis kan de keuze afhankelijk zijn van de aanwezigheid van extra-musculoskeletale manifestaties (inflammatoire darmziekte, psoriasis en uveitis anterior).^{7,8} De meeste TNF-blokkers zijn ook werkzaam op inflammatoire darmziekten en uveitis, hoewel ze niet altijd hiervoor geregistreerd zijn. IL-12/23- en IL-17-blokkers zijn juist zeer effectief voor de behandeling van psoriasis. Om die reden is bij patiënt B besloten te wisselen van een TNF-blokker naar een IL-17-remmer (zie de tabel en figuur).

Bijwerkingen en voorzorgen

De meeste patiënten verdragen biologicals heel goed. Bij de subcutane middelen kan in het begin op de injectieplaats een reactie van voorbijgaande aard optreden. Bij intraveneuze biologicals kunnen infusiereacties optreden, die aanleiding kunnen zijn om de medicatie te staken. Aangezien biologicals direct het afweersysteem onderdrukken, gaan zij gepaard met een verhoogd risico op infecties. Dit risico neemt toe wanneer patiënten meer immunosuppressiva gebruiken, vooral bij gelijktijdig gebruik van glucocorticoiden in een hoge dosering. Alle TNF-blokkers geven een verhoogd risico op tuberculose. Meestal gaat het daarbij om re-activatie van een latente tuberculose-infectie (LTBI). Om deze reden worden alle patiënten die gaan beginnen met een biological vooraf gescreend op LTBI. Van de overige biologicals zijn er niet veel gegevens over het risico op tuberculose, mede door deze geprotocolleerde aanpak. Om dezelfde reden wordt de patiënt voor het begin van de behandeling met een biological ook gescreend op hepatitis B. Bij patiënten die biologicals gebruiken worden vaker eenvoudige infecties van de huid, urinewegen en luchtwegen gezien dan bij vergelijkbare patiënten zonder deze medicatie; ook opportunistische infecties worden vaker gezien.⁴ De infecties kunnen atypisch en gemaskeerd verlopen, dus alertheid is geboden. Bij B-celdepletie (rituximab, belimumab) is er een verhoogd risico op een ernstig beloop van covid.⁹ Herhaaldelijk vaccineren tegen covid wordt voor deze groep daarom sterk aangeraden. Bij gebruik van een IL-6-remmer blijven de BSE- en CRP-waar-

TABEL

Biologicals voor inflammatoire reumatische en verwante immuungemedieerde aandoeningen

groep	stofnaam	geregistreerde indicaties*	biosimilar beschikbaar
TNF-blokkers	etanercept	RA, PsA, axiale SpA, JIA, PsO	ja
	adalimumab	RA, PsA, axiale SpA, JIA, PsO, ziekte van Crohn, UC, uveïtis, HS	ja
	infliximab	RA, PsA, axiale SpA, PsO, M Crohn, UC	ja
	golimumab	RA, PsA, axiale SpA, JIA, UC	nee
	certolizumab pegol	RA, PsA, axiale SpA, PsO	nee
IL-1-remmers	anakinra	RA, ziekte van Still, auto-inflammatoire koortssyndromen	nee
IL-6-remmers	tocilizumab	RA, JIA, RCA	nee
	sarilumab	RA	nee
IL-12/23-remmers	ustekinumab	PsA, ziekte van Crohn, UC, PsO	nee
	guselkumab	PsA, PsO	nee
IL-17-remmers	secukinumab	axiale SpA, PsA, JIA, PsO	nee
	ixekizumab	axiale SpA, PsA, PsO	nee
	bimekizumab	axiale SpA, PsA, PsO	nee
remmers van co-stimulatie	abatacept	RA, PsA, JIA	nee
B-celdepletie	rituximab	RA, GPA, MPA, lymfomen	ja
	belimumab	SLE	nee
inhibitie interferon type 1	anifrolumab	SLE	nee

RA = reumatoïde artritis; PsA= artritis psoriatica; SpA = spondyloartritis;
 JIA = juveniele idiopathische artritis; PsO = psoriasis; UC = colitis ulcerosa;
 HS = hidradenitis suppurativa; RCA = reuscelarteriitis (arteriitis temporalis);
 GPA = granulomateuze polyangiitis; MPA = microscopische polyangiitis;
 SLE = systemische lupus erythematoses; IL = interleukine.

* Sommige van deze biologicals kunnen ook voor andere immuungemedieerde aandoeningen ingezet worden.

de laag, wat kan leiden tot een late detectie van een actieve infectie.

Tijdens een ernstige infectie wordt veelal geadviseerd te beginnen met anti-infectieuze therapie en de biological tijdelijk te stoppen, hoewel voor de effectiviteit van dit laatste nog onvoldoende bewijs is. Bij een chirurgische of tandheelkundige ingreep kan, afhankelijk van de ingreep en de voorgeschreven biological, eveneens aanbevolen worden om deze tijdelijk te onderbreken.

Het gebruik van biologicals gaat niet gepaard met een verhoogd risico op maligniteiten of een verhoogd cardiovasculair risico.⁴

CONCLUSIE

Biologicals zijn zeer effectieve medicijnen, die veelal goed worden verdragen, maar het gebruik kan gepaard gaan met een verhoogd risico op infectie.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D8051
- LUMC, afd. Reumatologie, Leiden: dr. D. van der Woude, reumatoloog. Maastricht UMC+, afd. Interne Geneeskunde, Maastricht: prof.dr. A. van Tubergen, reumatoloog (tevens: Care and Public Health Research Institute (CAPHR), Universiteit Maastricht).
- Contact: D. van der Woude (dvanderwoude@lumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aanvaard op 24 januari 2024
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2024;168:D8051
- Literatuur op ntvg.nl/D8051