

Immunotherapie bij kanker: de immuuncheckpoint-inhibitoren

Er bestaan verschillende vormen van immunotherapie bij kanker. Bij meerdere tumortypes kan men *immuuncheckpoint*-inhibitoren toepassen. Deze monoklonale antilichamen inhiberen de natuurlijke “remmen” van de T-cellen, de soldaten van het immuunsysteem, zodat ze tumorcellen alsnog kunnen herkennen en elimineren. Dit werkingsmechanisme verschilt fundamenteel met dit van de andere antitumorale middelen. Ondanks indrukwekkende resultaten in studies bij een klein aantal patiënten, slaan deze behandelingen bij slechts een minderheid van de patiënten met kanker aan. Ze hebben een specifiek bijwerkingsprofiel gelinkt aan hun werkingsmechanisme. Met name auto-immunoreacties in normale weefsels kunnen tijdens de behandeling maar ook meerdere maanden na stopzetten van de behandeling optreden. Herken deze immuungerelateerde ongewenste effecten, die dikwijls vrij aspecifiek beginnen, tijdig en verwijs snel door.

In de immuno-oncologie onderzoekt men behandelingen die het immuunsysteem inzetten tegen kanker. Er bestaan verschillende vormen van immunotherapie (bv. vaccinatietherapie, celtherapie). Sommige van deze vormen worden in België nog niet of momenteel enkel in studies toegepast¹. Wanneer oncologen vandaag over immunotherapie spreken, heeft men het vaak over de *immuuncheckpoint*-inhibitoren. In dit artikel komen de *immuuncheckpoint*-inhibitoren aan bod die op de Belgische markt beschikbaar zijn (situatie op 01 mei 2019) met aandacht voor hun specifiek bijwerkingsprofiel.

Werkingsmechanisme

De *immuuncheckpoint*-inhibitoren zijn monoklonale antilichamen die de T-celreceptoren *Cytotoxic T Lymphocyte associated Antigen 4* (CTLA-4) (ipilimumab) en *Programmed cell Death 1* (PD-1) (nivolumab en pembrolizumab) als aangrijpingspunt hebben. Daarnaast zijn er monoklonale antilichamen die binden met *Programmed cell Death 1-ligand* (PD-L1) (atezolizumab, avelumab, durvalumab), een ligand van PD-1, op het celoppervlak van tumorcellen. In normale omstandigheden, bv. na het opruimen van een pathogeen (bv. een bacterie of virus), speelt de activatie van de T-celreceptoren CTLA-4 en PD-1 een rol bij het voorkómen van een overactiviteit van het immuunsysteem. Dat komt neer op een remmen van het immuunsysteem. De CTLA-4- en PD-1 receptoren op de T-cel zijn dus negatieve regulatoren of “checkpoints” van T-celactivatie en functie, en dragen in normale omstandigheden bij tot een immunologische homeostase. Bepaalde tumorcellen zijn in staat om deze negatieve regulatoren te activeren waardoor ze kunnen ontsnappen aan het immuunsysteem.



T-celactivatie vereist 2 signalen. Signaal 1 bestaat uit het herkennen van een antigen, hier een tumor antigen, door een T-cel receptor. Signaal 2 bestaat uit de daaropvolgende activatie van co-stimulatorische receptoren op het T-celoppervlak. De activatie van beide signalen is noodzakelijk voor de ontwikkeling van een antitumoraal immuunrespons en de uiteindelijke vernietiging van tumorcellen. Op de geactiveerde T-cel bevinden zich ook co-inhibitorische receptoren (bv. CTLA-4 en PD-1). Een op elkaar afgestemde activatie van co-stimulatorische en co-inhibitorische receptoren zorgt voor een gebalanceerde immuunrespons en vermijdt auto-immuniteit.

Een van de mechanismen waardoor bepaalde tumorcellen kunnen ontsnappen aan een antitumoraal immuunrespons bestaat uit het verstoren van deze regulatie van T-celactivatie. Deze tumorcellen kunnen bij contact de co-inhibitorische receptoren activeren en zo T-celactivatie inhiberen. Dit kan bijvoorbeeld door de interactie van PD-L1 op het celoppervlak van een tumorcel met de PD-1 receptor op de T-cel.

De *immuuncheckpoint*-inhibitoren verhinderen de werking van de natuurlijke remmen (CTLA-4 en PD-1) van het immuunsysteem en herstellen op deze manier antitumorale T-celactiviteit. Dit laat het immuunsysteem toe tumorcellen alsnog te herkennen en te elimineren. Als gevolg van hun

werkingsmechanisme verhogen de *immuuncheckpoint*-inhibitoren echter de kans op auto-immunreacties in normale weefsels (zie verder). Deze ontdekkingen worden beschouwd als een doorbraak in de strijd tegen kanker waarvoor in 2018 de Nobelprijs voor Geneeskunde werd uitgereikt.²

Indicaties

De *immuuncheckpoint*-inhibitoren kunnen werkzaam zijn bij verschillende tumortypes, ook in een ver gevorderd stadium. Het aantal lopende en geplande studies met deze geneesmiddelen bij diverse tumortypes is dan ook nog moeilijk bij te houden³. De PD-1/PD-L1 inhibitoren zijn in België vergund en terugbetaald door het RIZIV onder bepaalde voorwaarden voor o.a. melanoom, longkanker, Hodgkinlymfoom, blaaskanker, nierkanker en hoofd- en halskanker; en de CTLA-4 inhibitor ipilimumab bij melanoom en nierkanker. Deze *immuuncheckpoint*-inhibitoren hebben een plaats gekregen in de standaardbehandeling van een aantal kankers. Een gedetailleerde bespreking van de werkzaamheid van deze producten valt buiten het bestek van dit artikel.⁴



De PD-1 inhibitoren zijn in een aantal studies effectiever dan chemotherapie terwijl ze in het algemeen minder toxisch zijn. Studies tonen ook aan dat de PD-1 inhibitoren effectiever zijn dan CTLA-4 inhibitoren. Verder werd er aangetoond dat de combinatie ipilimumab (anti-CTLA-4) en nivolumab (anti-PD-1) effectiever is dan monotherapie. Deze combinatie werd onder bepaalde voorwaarden goedgekeurd bij melanoom en nierkanker.

Bij een klein aantal patiënten worden indrukwekkende resultaten gezien, succesverhalen die in de beginfase van deze behandelingen de algemene pers haalden. Om onrealistische verwachtingen te voorkómen moet men zich er bewust van zijn dat deze behandelingen slechts in een minderheid van de patiënten met kanker aanslaan. De wisselwerking tussen het immuunsysteem en kanker is complex. Zo is niet elke tumor even immunogeen en heeft de tumor micro-omgeving (die lokaal een immunosuppressief milieu creëert) bij deze wisselwerking ook een belangrijke rol. Huidig onderzoek richt zich bijgevolg o.a. op biomerkers om te voorspellen bij welke patiënten deze dure behandelingen effectief zullen zijn, op de combinatie met andere behandelingen (bv. chemotherapie, radiotherapie, *targeted* therapie), en op alternatieve aangrijpingspunten van het immuunsysteem naast CTLA-4 en PD-1/PD-L1.

Veiligheidsaspecten

De *immuuncheckpoint*-inhibitoren hebben ten opzichte van andere anti-kankerbehandelingen een uniek veiligheidsprofiel. Gezien het hoger besproken werkingsmechanisme, moet men vooral denken aan mogelijke auto-immunreacties in normale weefsels. Immuungerelateerde ongewenste effecten zijn vaak mild tot matig van aard (sterk variërende frequenties worden gerapporteerd) maar kunnen ook ernstig en levensgevaarlijk zijn. Patiënten onder behandeling met immunotherapie worden in de praktijk dan ook intensief opgevolgd. In het algemeen is ipilimumab (anti-CTLA-4) meer toxisch dan de PD-1/PD-L1 inhibitoren en treden immuungerelateerde ongewenste effecten meer frequent op wanneer men CTLA-4 inhibitoren en PD-1/PD-L1 inhibitoren combineert. De immuungerelateerde ongewenste effecten kunnen zich manifesteren ter hoogte van elk orgaan. In het algemeen komen symptomen ter hoogte van de huid (huiduitslag, jeuk) het vaakst voor. Andere mogelijke immuungerelateerde ongewenste effecten zijn o.a. vermoeidheid, artritis, colitis, schildklierdisfunctie (hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie), hypofysitis, adrenalitis, pneumonitis en hepatitis^{5,6}. De klachten zijn in het begin dikwijls **aspecifiek**:

- Diarree en/of buikpijn kunnen symptomen zijn van een beginnende colitis.
- Ernstige hypofysitis kan zich initieel manifesteren als aspecifieke hoofdpijnklachten; een plotse verslechtering van de algemene toestand kan optreden.
- Respiratoire klachten, zoals hoesten en dyspnoe, kunnen tekenen zijn van een beginnende pneumonitis.

De meeste ongewenste effecten zijn omkeerbaar als ze vroeg worden opgemerkt en juist worden behandeld. Ook voor de huisarts en andere niet-kankerspecialisten is het belangrijk om er rekening mee te houden dat deze ongewenste effecten **maanden na stopzetten van de behandeling** kunnen optreden.

De aanpak van immuungerelateerde ongewenste effecten hangt af van het getroffen orgaan en de graad van toxiciteit, en vereist specifieke ervaring en expertise^{6,7}. Zo kan het bijvoorbeeld nodig zijn om de immuuntherapie tijdelijk te onderbreken en corticosteroïden op te starten. Het **vroegtijdig herkennen** van immuungerelateerde ongewenste effecten is essentieel om een fatale afloop of blijvende morbiditeit te voorkómen. Alertheid en een snelle doorverwijzing zijn van groot belang.

Specifieke bronnen

1 <https://www.allesoverkanker.be/immunotherapie>

2 De Nobelprijs voor Geneeskunde 2018 <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>

3 Tang J, Yu JX, Hubbard-Lucey VM, et al. Trial watch: the clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(12):854-855. doi: 10.1038/nrd.2018.210.

4 Gong J, Chehraz-Raffle A, Reddi S, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):8. doi: 10.1186/s40425-018-0316-z.

5 Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018. *JAMA* 2018;320(16):1702-1703. doi: 10.1001/jama.2018.13995.

6 ESMO patiënten gids voor bijwerkingen van immuuntherapie

<https://www.esmo.org/content/download/133757/2490215/file/NL-ESMO-Gids-voor-Patienten-Bijwerkingen-van-Immuuntherapie-en-de-Aanpak-Ervan.pdf>

7 Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv119-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.