

Wat is immunogeniciteit?

De meeste bijwerkingen van biologische geneesmiddelen zijn gerelateerd aan het farmacologische effect. Een uitzondering hierop zijn immunoreacties. Biologische geneesmiddelen zijn grote moleculen. Daardoor is het immuunsysteem in staat deze moleculen te signaleren. Als het lichaam het biologische geneesmiddel herkent als lichaamsvreemd, treedt een ongewenste immunoreactie op. Het lichaam vormt dan antilichamen tegen het biologische geneesmiddel. In welke mate de werkzame stof in staat is om een immunoreactie op te wekken, noemen we immunogeniciteit.

Welk effect heeft de vorming van antilichamen?

In de meeste gevallen hebben de antilichamen tegen het biologische geneesmiddel geen invloed op het klinisch effect daarvan. Als de antilichamen de farmacologische werking van het biologische geneesmiddel wel blokkeren, spreken we van neutraliserende antilichamen. Antilichamen kunnen ook de afbraak van het biologische geneesmiddel vertragen of versnellen.

Welke symptomen treden op?

Antilichamenvorming vindt in de regel plaats zonder symptomen. De patiënt merkt er niets van. Bij neutraliserende antilichamen kunnen de ziektesymptomen verergeren. Bij een allergische reactie op het geneesmiddel zien we griepachtige symptomen, zoals:

- huiduitslag (rode huid, bultjes)
- benauwdheid
- koorts
- hoofdpijn
- misselijkheid
- overgeven
- duizeligheid
- moeheid
- spier- en gewrichtspijn

Bij sommige biologische geneesmiddelen kan - in zeldzame situaties - een ernstige immunoreactie (zoals een anafylactische reactie) optreden. Bij de nieuwere generaties biologische geneesmiddelen is de kans hierop klein en komen immunoreacties weinig voor.

Geven alle biologische geneesmiddelen een immuunrespons?

De eerste biologische geneesmiddelen zijn geproduceerd in muizen. Het immuunsysteem herkent deze biologische geneesmiddelen als lichaamsvreemd, waardoor veel patiënten een ongewenste immunoreactie kregen. U herkent deze biologische geneesmiddelen aan de naamgeving die eindigt op -omab, zoals ibritumomab.

Fabrikanten hebben daarna bij nieuwe biologische geneesmiddelen bepaalde muizendelen vervangen door humane delen om het risico op immunogeniciteit te verlagen. Deze biologische geneesmiddelen lijken daarom meer op humane moleculen en geven minder snel een ongewenste immunoreactie. U herkent deze biologische geneesmiddelen aan de naamgeving die eindigt op -ximab, zoals infliximab en rituximab.

Inmiddels zijn fabrikanten in staat om volledig humane biologische geneesmiddelen te produceren in dierlijke cellen. Bij deze middelen treedt een immunoreactie nauwelijks meer op. U herkent deze humane biologische geneesmiddelen aan de naamgeving die eindigt op -umab, zoals trastuzumab.

Geeft een biosimilar dezelfde immuunrespons als het referentiegeneesmiddel?

Bij het beoordelen van biologische geneesmiddelen en hun biosimilars besteedt het Europese Medicijnagentschap (EMA) veel aandacht aan het optreden van immuunreacties bij patiënten. Hierbij kijken ze onder andere naar (het verschil in) incidentie van antilichamen en de klinische relevantie daarvan. Het resultaat van die beoordeling staat beschreven in de EPAR (European Public Assessment Report) van het betreffende middel. Daarnaast vindt er bij biologische geneesmiddelen - na registratie - actief onderzoek plaats naar bijwerkingen als onderdeel van het Risk Management Plan (RMP).

In de praktijk blijkt in enkele gevallen een verschil te zijn in antilichaamincidentie tussen het referentiegeneesmiddel en de biosimilar. Niet altijd heeft dit verschil een klinische relevantie. Benepali® - een biosimilar van etanercept - liet in een studie een duidelijk verschil in antilichaamincidentie zien ten opzichte van het referentiegeneesmiddel Enbrel®. Er werden echter geen verschillen in werkzaamheid en veiligheid van beide producten gezien. Bovendien waren de verschillen in de incidentie van antilichamen van voorbijgaande aard.¹ Daarom concludeerde het EMA dat de immunogeniciteit van beide producten vergelijkbaar laag was en dat een eerder waargenomen verschil klinisch geen betekenis had.

Remsima® - de eerste biosimilar van infliximab - liet geen noemenswaardige verschillen in antilichaamincidentie zien ten opzichte van het referentiegeneesmiddel Remicade®. De tweede beschikbare biosimilar van infliximab (Flixabi®) liet echter wel verschillen zien. De fabrikant van Flixabi® kon geen verschillen in kwaliteitskenmerken vinden die het verschil in immunogeniciteit kon verklaren.² Het EMA heeft daarom in het RMP van Flixabi® opgenomen dat immunogeniciteit een potentieel risico is.³ Later onderzoek toonde aan dat de verschillen in immunogeniciteit niet klinisch relevant zijn.⁴

Welke andere factoren beïnvloeden de immunogeniciteit?

Ondanks dat de nieuwste biologische geneesmiddelen volledig humaan zijn, kunnen ze toch leiden tot een ongewenste immuunreactie. Andere factoren dan 'lichaamseigen' versus 'lichaamsvreemd' zijn namelijk ook van invloed op de immunogeniciteit van een biologisch geneesmiddel. Deze factoren zijn:

- **Eiwitstructuur en vouwing**

Als de aminozuurvolgorde en/of vouwing van het biologische geneesmiddel verschilt van het lichaamseigen eiwit is er een hoger risico op een immuunreactie. Kleine veranderingen in zijgroepen (bijvoorbeeld suikergroepen) kunnen invloed hebben op de immunogeniciteit.

- **Onzuiverheden**

Afbraakproducten en aggregaten (samenklontering of ophoping van eiwitten) leiden tot een hogere immunogeniciteit. Daarnaast kunnen onzuiverheden uit het productieproces mogelijk een rol spelen.

- **Toedieningsroute**

Bij subcutane toediening treedt relatief vaker een ongewenste immuunreactie op dan bij een intraveneuze toediening. Bij een subcutane injectie kunnen op de injectieplaats namelijk aggregaten ontstaan die langer op de injectieplaats blijven zitten dan bij een intraveneuze toediening.

- **Patiëntfactoren**

Factoren zoals leeftijd, onderliggende aandoeningen, comediatie (bv. methotrexaat) en genetische factoren kunnen de immunogeniciteit beïnvloeden. Dit verklaart deels waarom sommige patiënten wel en andere patiënten geen ongewenste immuunreactie ontwikkelen.

Waar moet u op letten?

Het is vooraf niet te voorspellen of een biologisch geneesmiddel een ongewenste immuunreactie zal opwekken. Bij sommige biologische geneesmiddelen ontwikkelt slechts een paar procent van de patiënten een ongewenste immuunreactie na een langere behandelperiode. Door de humanisering van de producten is de kans op een immuunreactie sterk gedaald.

Biologische geneesmiddelen met een klein tot verwaarloosbaar risico op immuunreacties zijn onder andere filgrastim, insuline, etanercept en trastuzumab. Eigenlijk zijn alleen infliximab en adalimumab in klinisch relevante mate immunogeen, maar er is geen verschil in immuunrespons tussen referentiegeneesmiddel

en biosimilar.⁵ Rituximab is in de basis ook immunogeen, maar doordat rituximab aan CD20 positieve T-cellen bindt, blokkeert het daarmee de immuunreactie.

Doordat meerdere factoren van invloed zijn op het ontstaan van een immuunreactie, is het niet te voorspellen of een patiënt zonder eerdere immuunreactie bij een volgende toediening ook geen immuunreactie krijgt.

Wees bedacht op kruisreactiviteit bij patiënten met een eerdere ernstige immuunrespons. Als een patiënt een immuunreactie heeft op een bepaald biologisch geneesmiddel, dan is dit ook mogelijk bij een verwant biologisch geneesmiddel. Zo vertonen bijvoorbeeld de biosimilars van infliximab volledige kruisreactiviteit met het referentiegeneesmiddel. Overstappen zal daarom geen invloed hebben op de immunogeniciteit.⁶

Voor het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) is terugkoppeling vanuit de gebruikspraktijk van biosimilars een belangrijk onderdeel van de geneesmiddelenbewaking. Hierin speelt Bijwerkingencentrum Lareb een belangrijke rol, vanwege het melden van bijwerkingen in het kader van aanvullende monitoring. Nieuwe gegevens over geregistreerde producten moeten vergunninghouders rapporteren aan het EMA. Het EMA zal altijd beoordelen of de benefit-risk-ratio door de nieuwe gegevens veranderd is. Wanneer het EMA wijzigingen in productkenmerken vaststelt of bij andere belangrijke veranderingen, publiceren het EMA en het CBG deze op hun websites.

Literatuur

- 1 Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2093-101. ([artikel](#))
- 2 Van Aerts LAGJM, Franken AAM, Leufkens HGM. Immunogeniciteit van biosimilars. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016;160:D888. ([abstract](#))
- 3 European Medicines Agency. CHMP assessment report for Flixabi. 1 april 2016. www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/flixabi-epar-public-assessment-report_en.pdf, geraadpleegd op 5 januari 2026.
- 4 Smolen JS, Choe J, Prodanovic N, et al. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(2):234-40. ([artikel](#))
- 5 Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: a systematic review. *BioDrugs*. 2017;31(4):299-316. ([artikel](#))
- 6 Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognize the biosimilar Remsima. *Gut*. 2016;65(7):1132-8. ([artikel](#))