

Therapie met antilichamen gericht tegen PD-1 en CTLA-4 bij metastatisch melanoom

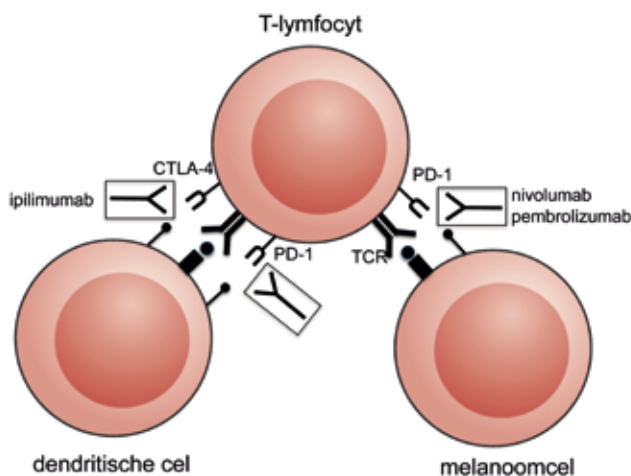
R. van Doorn

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

*Correspondentieadres:
Remco van Doorn
Universitair Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
E-mail: rvandoorn@lumc.nl*

De diagnose melanoom wordt in Nederland jaarlijks bij meer dan vijfduizend patiënten gesteld en ten minste achthonderd patiënten overlijden aan metastasen van melanoom. Bij meer dan 80% van de patiënten met melanoom ontstaan geen orgaanmetastasen en is de dermatoloog de primaire behandelaar. In grote delen van Duitsland en Frankrijk zijn dermatologen ook verantwoordelijk voor de behandeling bij metastatische ziekte. Tot 2010 bestond

de behandeling van metastatisch melanoom uit toediening van het cytostaticum dacarbazine en was de prognose zeer ongunstig met een vijfjaarsoverleving van ongeveer 15%. In dit decennium hebben zich twee revoluties voorgedaan in de behandeling van gemetastaseerd melanoom. Nieuwe inzichten in de tumorgenetica en in de -immunologie van melanoom zijn vertaald in effectieve nieuwe therapieën. Deze kunnen worden verdeeld in *targeted* therapieën met *small molecule inhibitors* en in immunotherapieën met monoclonale antilichamen.¹ De *targeted* therapieën zijn geneesmiddelen gericht tegen onder meer het BRAF- en het MEK-eiwit, componenten van het MAPK-siginaaltransductiepad. Deze zijn zeer effectief bij melanoom met BRAF-mutatie; doorgaans ontstaat echter binnen een jaar na start van de behandeling resistentie. Deze voordracht heeft als onderwerp immunotherapie van melanoom en in het bijzonder behandeling met *immune checkpoint inhibitors*. Dit zijn monoclonale antilichamen gericht tegen costimulatoire en co-inhibitore moleculen op T-cellen en deze mogen daarom ook worden aangeduid met de term 'biologicals'. De behandeling van gemetastaseerd melanoom is in Nederland geconcentreerd in veertien medische centra en wordt doorgaans gegeven door multidisciplinaire teams van oncologen, chirurgen, dermatologen en radiotherapeuten. Het is van belang voor de dermatoloog om kennis te hebben over de behandeling van gemetastaseerd melanoom om patiënten adequaat te kunnen informeren, voor samenwerking met andere specialisten binnen genoemde multidisciplinaire teams en omdat immunotherapeutische behandeling in de toekomst mogelijk zal worden toegepast bij patiënten met melanoom zonder aantoonde orgaanmetastasen.



Figuur 1. T-lymfocytactivatie na herkenning van antigeen door de T-celreceptor (TCR) wordt geremd door stimulatie van PD-1 en CTLA-4 bij interactie met liganden op dendritische cel en melanoomcel. T-lymfocytactivatie wordt gestimuleerd door nivolumab, pembrolizumab en ipilimumab, antilichamen die deze co-inhibitore signalen blokkeren.

De nieuwe vorm van immunotherapie berust op het moduleren van de interactie tussen T-lymfocyten en dendritische cellen en tussen T-lymfocyten en tumorcellen (figuur 1). T-lymfocyten beschikken over intrinsieke mechanismen om responsen tegen antigenen te beperken. Deze intrinsieke remmen in de adaptieve cellulaire immuniteit worden gemedieerd door transmembraaneiwitten op het oppervlak

van T-helperlymfocyten, met name CTLA-4 en PD-1. Bij presentatie van antigeen door een dendritische cel aan een T-helperlymfocyt bestaat er niet alleen fysieke interactie tussen het antigeen gepresenteerd door de dendritische cel en de T-celreceptor op de T-lymfocyt, maar is er ook binding van zogenoemde costimulatoire eiwitten tussen deze twee celtypen. De binding van CD80 en CD86 op dendritische cellen aan CTLA-4 op T-lymfocyten heeft remming van de T-celactivatie tot gevolg. Evenzo resulteert binding van PD-L1 en PD-L2 op dendritische cellen aan PD-1 op T-lymfocyten tot remming van immunoresponsen. PD-L1 komt ook voor op het oppervlak van melanoomcellen en stromale cellen; interactie met PD-1 op T-lymfocyten kan ook in het tumor micromilieu de responsen van T-lymfocyten afremmen. De fysiologische rol van deze mechanismen die remming van het adaptieve immuunsysteem veroorzaken, is het voorkomen van auto-immuniteit, maar ook het induceren van tolerantie voor foetaal weefsel tijdens de zwangerschap. Onderzoekers hebben getracht om antitumor immunoresponsen te versterken door deze endogene remming van T-celgemedieerde immunoresponsen te blokkeren. Hiertoe zijn blokkerende antilichamen ontwikkeld gericht tegen het CTLA-4-eiwit en vervolgens ook tegen het PD-1-eiwit. Antilichamen gericht tegen CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) voorkomen de interactie van dit T-celmembraaneiwit met de liganden CD80 en CD86 op dendritische cellen, hetgeen resulteert in een sterkere T-celactivatie vanwege uitblijven van de remmende signalen doorgegeven door CTLA-4. Middels deze immuun checkpoint blokkade worden ook de effecten van blokkerende antilichamen gericht tegen PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) gemedieerd. Antilichamen gericht tegen PD-1 stimuleren daarbij ook perifeer de antitumor immunorespons door de interactie tussen PD-1 op T-lymfocyten en PD-L1 op melanoomcellen te moduleren. Het blokkeren van de interactie tussen PD-1 op melanoomcellen en PD-L1 op T-cellen remt daarbij de tumorgroei door een directe invloed op melanoomcellen; remming van PD-1 op melanoomcellen moduleert direct het mTOR-sig-naal-transductiepad in deze cellen.³

In een grote studie leidde monotherapie met de CTLA-4-inhibitor ipilimumab bij patiënten met gemetastaseerd melanoom tot een partiële respons in 9,5% en een complete respons in 1,5% van de gevallen.³ De mediane survival van deze patiënten bedroeg 10 maanden. Bij PD-1-blokkade met nivolumab had 28% van de patiënten een partiële respons en was de mediane survival 16,8 maanden.⁴ De PD-1-blocker pembrolizumab bleek in een vergelijkende studie ook superieur aan CTLA-4-blokkade met ipilimumab.⁵ De effecten van gecombineerde behandeling met ipilimumab en nivolumab, antilichamen gericht tegen CTLA-4 en PD-1, zijn weer superieur aan die van monotherapie, met een initiële respons in ongeveer 40% van de behandelde patiënten.⁶ Deze combinatietherapie gaat echter gepaard met ernstigere bijwerkingen en nog hogere

kosten. Hoewel slechts een minderheid (10-40%) van de patiënten reageert op behandeling met deze antilichamen betreft het dan vaak langdurige responsen die jaren kunnen aanhouden. Waar metastatisch melanoom eerder in vrijwel alle gevallen een fataal beloop had, kan door infusie van antilichamen die T-celimmunitet stimuleren stabilisering van de ziekte gedurende jaren worden bereikt. Deze ontwikkeling wordt dan ook als een medische doorbraak beschouwd.

De behandeling met *immune checkpoint inhibitors*, antilichamen gericht tegen PD-1 en CTLA-4, is zeer kostbaar en kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen, zoals auto-immuun hypofysitis, colitis en hepatitis. Slechts bij een deel van de patiënten is behandeling effectief. Het is daarom van groot belang om patiënten te selecteren die de meeste baat hebben van deze behandeling. Naast algemene conditie van de patiënt wordt het serum lactaat dehydrogenase (LDH) beoordeeld bij de beslissing over de indicatie voor immunotherapeutische behandeling. In geval het melanoom een mutatie in het BRAF-oncogen bevat, wordt dan vaak eerst behandeling met de BRAF-inhibitors vemurafenib of dabrafenib, vaak in combinatie met de MEK-inhibitor trametinib voorgesteld. Op dit moment is in Nederland de immunotherapeutische behandeling van eerste keuze gericht tegen PD-1 (nivolumab of pembrolizumab) en is behandeling gericht tegen CTLA-4 (ipilimumab) tweede keuze.

Een vraag is tegen welke antigenen gepresenteerd door melanoomcellen de door deze geneesmiddelen gestimuleerde T-celimmunitet gericht is. Tumorinfiltrerende T-cellen (TILs) herkennen *self*-antigenen waarvoor onvoldoende tolerantie is opgebouwd. Voorbeelden van *self*-antigenen zijn de zogenoemde *cancer-testis*-antigenen zoals MAGE-antigenen die uitsluitend in gonadaal en tumorweefsel tot expressie komen. Ten tweede herkennen T-lymfocyten neoantigenen, de eiwitproducten van gemuteerde genen.⁷ Recent onderzoek heeft aangetoond dat vooral het stimuleren van de immunorespons tegen neoantigenen van belang is voor effectiviteit van immunotherapie.⁸ De tumortypen waarbij immunotherapie hoge effectiviteit heeft, melanoom, *non-small cell lung cancer* en *mismatch repair deficient* coloncarcinoom, worden gekenmerkt door een relatief hoge frequentie van somatische mutaties (mutational load) en dientengevolge hogere presentatie van neoantigenen.

Er zijn verscheidene factoren geïdentificeerd die van invloed zijn op de effectiviteit van *immune checkpoint inhibitor*-therapie, die voorspellend zijn voor de respons op therapie.⁹ Allereerst voorspellen de algemene conditie van de patiënt (ECOG status), het LDH en aantal organen met metastasen de prognose na behandeling met ipilimumab.¹⁰ In overeenstemming met immunogeniciteit van neoantigenen is vastgesteld dat het aantal mutaties in voor eiwit coderende sequenties de effectiviteit van immunotherapie bij

melanoom voorspelt: patiënten met melanoom met meer dan honderd somatische genmutaties in het melanoom vertonen een significant betere respons op therapie met ipilimumab dan patiënten met een lager aantal mutaties.¹¹ Verondersteld wordt dat dit samenhangt met het eerder genoemde neoantigenrepertoire. De algemene immuunstatus van de patiënt en T-celinfiltratie in de tumor voor en tijdens therapie zijn eveneens predictief. Er zijn meer factoren die de effectiviteit van immuuntherapie bepalen. Zo is onlangs getoond dat zelfs de samenstelling van het microbiom van de darm van invloed is op de effectiviteit van behandeling met ipilimumab.¹² Deze onverwachte bevinding is toegeschreven aan een immunostimulerende rol van bacteroidalesspecies bij CTLA-4-blokkade.

Patiënten die onvoldoende respons vertonen op behandeling met *immune checkpoint inhibitors* worden nu in enkele medische centra behandeld met *adoptive T-cell transfer*, infusie van autologe tumorspecifieke T-lymfocyten na voorbehandeling met chemotherapie. In andere centra wordt een experimentele behandeling met dendritischecelvaccinatie gegeven. In de komende jaren zal naast voorspellen van de effectiviteit en het selecteren van patiënten met de hoogste kans op respons vooral het potentiëren van de behandeling een doel voor verder onderzoek zijn. Hierbij kan gedacht worden aan behandelingen gericht op andere costimulatoire moleculen zoals LAG-3, TIM-1 en CD40, maar vooral aan combinatietherapieën. Dit zouden combinaties kunnen zijn van *immune checkpoint inhibitors* met *targeted*-therapieën, conventionele cytostatica, vaccinaties en epigenetische therapieën. In een preklinische studie werd onlangs getoond dat toevoeging van COX-remmers (NSAIDs) synergie heeft met anti-PD-1-behandeling door het ontsnappen van melanoomcellen aan antitumor immuunresponsen te beperken.¹³ Er is reden om aan te nemen dat verbeterde vormen van immunotherapie voor een steeds groter aantal patiënten met metastatisch melanoom voor langdurige remissies zullen zorgen.

SAMENVATTING

De behandeling van gemetastaseerd melanoom is in de laatste jaren sterk verbeterd door introductie van monoclonale antilichamen die T-celgedieerde immuunresponsen tegen melanoomcellen versterken. Bij een deel van de patiënten leidt behandeling met deze *immune checkpoint inhibitors* tot langdurige klinische remissie. De dermatoloog wordt meer bij de immunotherapie van melanoom betrokken, omdat behandeling van deze huidmaligniteit vaak door multidisciplinaire teams wordt gegeven en mogelijk in de toekomst toegepast zal worden bij patiënten zonder aangetoonde orgaanmetastasen. De antilichamen blokkeren PD-1 en CTLA-4, membraaneiwitten die activatie van T-lymfocyten na interactie met

LITERATUUR

1. Doorn R van. Targeted therapies voor melanoom. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2014;24:127-9.
2. Kleffel S, Posch C, Barthel SR, et al. Melanoma Cell-Intrinsic PD-1 Receptor Functions Promote Tumor Growth. *Cell* 2015;162:1242-56.
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
4. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
5. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-32.
6. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122-33.
7. Coulie PG, Eynde BJ van den, Bruggen P van der, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2014;14:135-46.
8. Linnemann C, Buuren MM van, Bies L, et al. High-throughput epitope discovery reveals frequent recognition of neo-antigens by CD4+ T cells in human melanoma. *Nat Med* 2015;21:81-5.
9. Allen EM van, Miao D, Schilling B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science* 2015;350:207-11.
10. Diem S, Kasenda B, Martin-Liberal J, Lee A, Chauhan D, Gore M, Larkin J. Prognostic score for patients with advanced melanoma treated with ipilimumab. *Eur J Cancer* 2015;51:2785-91.
11. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:2189-99.
12. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015;350:1079-84.
13. Zelenay S, Veen AG van der, Böttcher JP, et al. Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity. *Cell* 2015;162:1257-70.

dendritische cellen en met tumorcellen negatief beïnvloeden. Deze geneesmiddelen (nivolumab, pembrolizumab en ipilimumab) induceren een algemene stimulatie van T-lymfocyten waarbij auto-immuun colitis, hepatitis en hypofysitis als bijwerking kunnen optreden. Er zijn verscheidene tumorintrinsicke en immuniteitgerelateerde factoren die de klinische respons op deze middelen bepalen en die deels gemoduleerd kunnen worden om de therapeutische effectiviteit te verhogen.

TREFWOORDEN

melanoom – immunotherapie – immune checkpoint inhibitors – PD-1 – CTLA-4

SUMMARY

The treatment of metastatic melanoma has markedly improved over recent years with the introduction of monoclonal antibodies that augment T cell-mediated immune responses against melanoma cells. In a subset of patients treatment with immune checkpoint inhibitors results in durable clinical remissions. The dermatologist will become more involved with the immunotherapy of melanoma, because treatment of this cutaneous malignancy is increasingly provided by multidisciplinary teams and may in the future be given to patients with no overt visceral metastases. The antibodies block PD-1 and CTLA-4, membrane proteins that repress T lymphocyte activation following interaction with dendritic cells or tumor cells. These therapeutic antibodies (nivolumab,

pembrolizumab and ipilimumab) induce a general T lymphocyte stimulation that may be associated with adverse events such as auto-immune colitis, hepatitis and hypophysitis. Several tumor-intrinsic and immunity-related factors determine the clinical response to these treatments, which may in part be modulated to increase the therapeutic efficacy.

KEYWORDS

melanoma – immunotherapy – immune checkpoint inhibitors – PD-1 – CTLA-4

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen.

Biologicals bij kinderen

M.M.B. Seyger

Dermatoloog, afdeling dermatologie, Radboudumc Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. Marieke M.B. Seyger

E-mail: marieke.seyger@radboudumc.nl

Biologicals worden al meer dan een decennium toegepast bij kinderen met juveniele idiopathische artritis en de ziekte van Crohn. Binnen de dermatologie worden de biologicals bij kinderen nog maar spaarzaam toegepast. Behalve voor de indicatie chronische spontane urticaria (CSU) bij adolescenten vanaf 12 jaar, en psoriasis vanaf 4 jaar, zijn er geen biologicals voor dermatologische indicaties geregistreerd, en is het gebruik dus off label. Er zijn zestien kinderen met eczeem in de literatuur beschreven die met verschillende biologicals zijn behandeld, en zeven kinderen met pemphigus vulgaris. Over de andere dermatologische diagnoses (hidradenitis suppurativa, bulleus pemphigoid, juveniele pityriasis rubra pilaris, toxische epidermale necrolyse, pemphigus foliaceus) worden alleen casereports met één tot maximaal drie kinderen beschreven.¹

Voor de behandeling van CSU is omalizumab sinds 2014 geregistreerd als aanvullende therapie bij volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) die onvoldoende reageren op de behandeling met H1 antihistaminica. Er zijn 3 gerandomiseerde, gecontroleerde studies uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van omalizumab bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder. (ASTERIA I, II en GLACIAL). In deze studies werden respectievelijk 319, 323 en 336 patiënten geïncludeerd, waarvan het percentage

patiënten tussen 12 en 17 jaar respectievelijk 6%, 3% en een onduidelijk aantal was. Op basis van de gepoolde data van volwassenen en adolescenten werd geconcludeerd dat omalizumab effectief is en dat de proportie patiënten met bijwerkingen na behandeling met omalizumab niet significant verschilt van behandeling met placebo. Over behandeling van CSU bij kinderen onder 12 jaar zijn geen gegevens beschikbaar.²

Etanercept, adalimumab en ustekinumab zijn voor de indicatie psoriasis bij kinderen geregistreerd. Etanercept is vanaf 2009 geregistreerd voor kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar met ernstige chronische plaque psoriasis die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor conventionele systemische therapieën of lichttherapie. Adalimumab is sinds 2015 geregistreerd voor de behandeling van ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen vanaf 4 jaar die onvoldoende reageren op, of niet geschikt zijn voor, topicale therapieën of lichttherapie. Ustekinumab heeft eveneens sinds 2015 een registratie voor matige tot ernstige plaque psoriasis bij adolescenten van 12 jaar en ouder die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor lichttherapie of systemische therapieën.³ Een overzicht van de effectiviteit en kortetermijnveiligheid van deze middelen bij kinderen met psoriasis wordt in de volgende alinea's gegeven.

Etanercept wordt bij kinderen gegeven in een dosering van 0,8mg/kg per week, met een maximum dosering van 50 mg per week. In een placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde en dubbelblinde trial werden 106 kinderen met plaque psoriasis met wekelijkse subcutane injecties met 0,8 mg/kg