

Een praktische richtlijn voor de indeling en behandeling van overgevoeligheidsreacties bij biologicals

Emma de Ruiter^{a*}, Maurits van Maaren^b, Reda Harmane^c, Saskia Rombach^b, Paul van Daele^b, Arthur Wasylewicz^d en Sander Borgsteede^{ae}

^a Stichting Health Base, Houten.

^b Afdeling Interne geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

^c Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), Den Haag.

^d Lead Healthcare, Baarn.

^e Afdeling FarmacoTherapie, -Epidemiologie en -Economie, Groningen Research Institute of Pharmacy, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: emma.de.ruiter@healthbase.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: De Ruiter E, van Maaren M, Harmane R, Rombach S, van Daele P, Wasylewicz A, Borgsteede S. Een praktische richtlijn voor de indeling en behandeling van overgevoeligheidsreacties bij biologicals. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2025;10:a1793.

KERNPUNTEN

- Ongewenste reacties bij biologicals komen frequent voor en worden vaak onterecht geassocieerd als anafylactische reacties.
- Bij milde infusiereacties hoeft het biological niet te worden vermeden.
- Bij de meeste ongewenste reacties kan de biological na desensibilisatie opnieuw worden gegeven.
- Bij biologicals speelt kruisovergevoeligheid geen rol.
- Goed vastleggen van de overgevoeligheidsreactie en de gewenste voorzorgen bij hernieuwde blootstelling is van cruciaal belang voor veilig gebruik.

INLEIDING

In de afgelopen 20 jaar zijn biologicals voor veel aandoeeningen onderdeel geworden van het standaard behandelarsenaal. Biologicals verschillen van chemische geneesmiddelen, met name door de grootte en complexiteit van de eiwitstructuren (zie kader). Het lichaam reageert anders op biologicals en de waargenomen overgevoeligheidsreacties op biologicals zijn deels verschillend [1]. Dit leidt ertoe dat de standaard manier waarop overgevoeligheidsreacties worden vastgesteld en behandeld bij chemische geneesmiddelen, niet toereikend is voor biologicals [2]. Zo worden milde reacties tijdens de infusie niet altijd vastgelegd of niet goed geassocieerd, waardoor zorgver-

leners het biological onterecht vermijden en zo de behandelopties van de patiënt beperken. Om dit te voorkomen is een standaard gewenst voor het omgaan met ongewenste reacties van biologicals.

Het doel van dit artikel is inzicht te geven in hoe in de praktijk moet worden omgegaan met overgevoeligheidsreacties op biologicals. Er wordt ingegaan op de farmacologie van deze reacties, de verschillen met chemische geneesmiddelen en kruisovergevoeligheid.

METHODEN

De literatuur die is gebruikt voor dit overzichtsartikel is aangedragen door experts in combinatie met literatuur gevonden in PubMed, met de zoektermen 'drug allergy', 'drug hypersensitivity' en 'adverse drug reactions' in combinatie met 'biologicals'. Overzichtsartikelen over het onderwerp, internationale richtlijnen en relevante artikelen (via *citation tracking*) werden meegenomen. Tot slot geven we aanbevelingen over hoe te handelen bij ongewenste reacties en hoe deze kunnen worden vastgelegd.

RESULTATEN

INDELING OVERGEVOELIGHEIDSREACTIES

Omdat biologicals in grootte, complexiteit en overgevoeligheidsreacties verschillen van chemische geneesmiddelen, is in 2006 een indeling gemaakt door Pichler om ongewenste reacties te classificeren [2]. In 2021 heeft de *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) op basis van deze indeling en nieuwe inzichten een gecombineerde indeling gemaakt. Hierbij worden reacties onderverdeeld in lokale reacties, acute (directe) reacties en late (vertraagde) reacties. In de praktijk is het vaak moeilijk om op basis van alleen de symptomen onderscheid te maken tussen een infusiegerelateerde reactie, een cytokine-afgifte reactie of type I allergische reactie, omdat een deel van de symptomen niet specifiek is voor een bepaald type reactie en alle acute reacties binnen één uur na toediening optreden. De verschillende types worden hieronder toegelicht [3].

ABSTRACT

A practical guideline for the management of adverse drug reactions to biologicals

Background and objective

Biologicals are drugs that are designed to mimic human proteins. Nevertheless, biologicals can cause adverse drug reactions. This literature study examines the types of adverse drug reactions that occur with biologicals, the actions needed to optimise safety of biologicals in case of adverse drug reactions, and how these reactions can be registered in electronic prescribing systems.

Design and methods

Evidence-based information about adverse drug reactions to biologicals was collected by a literature review. Expert opinions were added to include clinical experience and to formulate practice recommendations.

Results

Biologicals may cause adverse drug reactions, which can be diagnosed by phenotype, endotype, and biomarkers. Practice recommendations for the follow-up policy are based on these characteristics and the severity of the symptoms. For most reactions, re-exposure is often possible with premedication, a reduced infusion rate, or desensitisation. However, in cases of severe reactions, re-exposure should be avoided. Since most biologicals have a unique protein structure, cross-reactivity is not expected.

Conclusion

Adverse reactions to biologicals can be diagnosed based on phenotype, endotype, and biomarkers. The follow-up policy is based on the type and severity of the reaction. As there is generally no cross-reactivity, the biological that caused the reaction should be registered as the causative agent in the patient record. Adequate documentation of reactions and the transfer of information between healthcare professionals may further enhance medication safety and assure management of hypersensitivity to biologicals.

LOKALE REACTIES OP DE INJECTIEPLAATS

Lokale reacties op de injectieplaats komen het vaakst voor. Deze reacties treden op binnen 48 uur tijdens of na de infusie. Symptomen zijn erytheem, oedeem, jeuk en soms milde tot matige plaques rond de injectieplaats. De symptomen verdwijnen veelal binnen 1-5 dagen [3,4].

ACUTE OVERGEVOELIGHEIDSREACTIES

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties (IRR's) komen vaak voor bij de eerste infusie. De ernst van de reactie wordt beïnvloed door de inloopsnelheid. Het onderliggende mechanisme is waarschijnlijk niet-immunologisch. Het klinisch beeld van IRR's lijkt op type I (IgE- of niet-IgE-gemedieerde reacties) of cytokine-afgifte reacties (zie onder) en zijn mild tot matig qua ernst. De klachten verminderen meestal als de infusiesnelheid wordt verminderd, reageren goed op premedicatie en worden vaak minder bij herhaaldelijke blootstelling [3,4]. IRR's zijn in het algemeen geen reden om af te zien van behandeling (zie Beleid).

Cytokine-afgifte reacties

Cytokine-afgifte reacties (CRR's) kenmerken zich door vrijkomen van cytokines als gevolg van een nadelig effect van de toegediende cytokine. Verschillende biologicals kunnen leiden tot het vrijkomen van verschillende cytokines. Binnen 1 tot 2 uur na toediening komen hoge concentraties cytokines vrij, die milde reacties kunnen veroorzaken zoals griepachtige symptomen, jeuk of flushing, maar ook ernstige reacties, zoals multi-orgaanfalen of het *cytokine release syndroom* (CRS). Deze symptomen verminderen niet na premedicatie of verlaging van de inloopsnelheid, in tegenstelling tot bij IRR's [3,4].

Type I: IgE- en niet-IgE-gemedieerde reacties

Type I reacties worden veroorzaakt door basofiel- en mestceldegranulatie van vooraf opgeslagen mediators zoals histamine en prostaglandine. Dit kan leiden tot urticaria, kortademigheid en (levensbedreigende) anafylaxie [3,4].

Antilichamen tegen geneesmiddelen (*anti-drug antibodies*, ADA's) kunnen hierbij een rol spelen. ADA's binden zich aan een biological en veroorzaken vervolgens een ongewenste reactie. ADA-gemedieerde reacties zijn zowel IgE-gemedieerd (IgE-Fc ϵ RI-interactie op mestcellen) als niet-IgE-gemedieerd (IgG-Fc γ RIII-interactie op baso-

WAT ZIJN BIOLOGICALS?

Onder biologicals worden geneesmiddelen verstaan die bestaan uit eiwitten zoals antilichamen, cytokines of fragmenten van eiwitten of peptiden. Ze worden zo ontworpen dat ze zo veel mogelijk lijken op de lichaamseigen eiwitten [2,9,35] en worden gemaakt door bacteriën, schimmels, dierlijke of menselijke cellen [35].

De term chemische geneesmiddelen wordt gebruikt voor alle andere niet-biologische geneesmiddelen.

De eerste monoklonale antilichamen werden gemaakt door cellen afkomstig uit muizen (muriene cellen) en bevatten een volledig dierlijke eiwitstructuur. Bij chimere antilichamen is het vaste deel van een humaan eiwit gecombineerd met het variabele deel van een dierlijk eiwit. Bij gehumaniseerde antilichamen is ook het variabele deel humaan, maar zijn de complementbepalende aminozuren nog wel van de muis. Als laatste zijn er ook volledig humane antilichamen [36].

De muriene, chimere en gehumaniseerde antilichamen bevatten componenten (epitopen) die worden herkend als lichaamsvreemd. Het lichaam kan hierop een sterke immuunreactie ontwikkelen. Bij humane antilichamen is de kans op immuunreacties veel kleiner, maar wel aanwezig. Epitopen zoals de antigeen-bindingsplaats blijven ook in deze antilichamen lichaamsvreemd [9,11]. De antigeen-bindingsplaats bestaat namelijk uit een unieke (deels) lichaamsvreemde aminozuurvolgorde, of verschilt in de glycosylering van het eiwit [9-11].

fielen, neutrofielen, macrofagen en immuuncomplex vorming tussen ADA en biological). Dit leidt tot activatie van het complementsysteem, een belangrijk onderdeel van het immuunsysteem dat verantwoordelijk is voor bestrijden van microbiële infecties en de eliminatie van dode lichaamscellen en immuuncomplexen. Een voorbeeld hiervan is complement activatie gerelateerde pseudo-allergie (CARPA) [3,4].

Het onderscheid tussen ADA- en niet-ADA-gemedieerde reacties kan veelal niet gemaakt worden. Symptomen zijn jeuk, urticaria, kortademigheid, hypotensie en anafylaxie. IgE-gemedieerde reacties komen meestal pas voor na herhaalde blootstelling. In sommige gevallen kunnen huidtesten onderscheid maken tussen IgE-gemedieerde of niet-IgE-gemedieerde reacties, maar de rol van huidtesten bij biologicals is op dit moment niet vastgesteld omdat de sensitiviteit en de specificiteit van de huidtest met een biological onbekend zijn [3-6].

Lokale reacties op de injectieplaats komen het vaakst voor. Bij patiënten die een desensibilisatie ondergaan, komen type I reacties het meeste voor. In een retrospectieve studie was dit 63% van de initiële ongewenste reacties [4].

Gemengde reacties

Er is sprake van een gemengde reactie als er symptomen optreden die zowel door cytokine-afgifte als door IgE-gemedieerde reacties kunnen worden veroorzaakt, zoals piepende ademhaling, urticaria, koorts, rillingen of mis-

selijkheid. Bij een gemengde reactie kunnen zowel positieve huidtesten als IgE-testen voor de biological, als verhoogd tryptase of cytokines voorkomen [3,4].

VERTRAAGDE REACTIES

Serumziekte

Bij een zeldzame type III allergische reactie, ook wel serumziekte of *hypersensitivity vasculitis* genoemd, worden immuuncomplexen gevormd tussen antilichamen van klasse IgG of IgM tegen geneesmiddelen (ADA) en de biological. Deze immuuncomplexvorming leidt tot complementactivatie, wat de ontstekingsreactie versterkt. Symptomen die optreden bij serumziekte zijn onder andere koorts, malaise, vasculitis glomerulonephritis, artritis en in sommige gevallen ook maagdarmklachten, zwakte in de ledematen of longinfiltraten. De diagnose wordt gesteld op basis van de klinische symptomen, waarbij laboratoriumonderzoek dit ondersteunt. Mogelijke bevindingen zijn verhoogde inflammatieparameters, neutropenie, een reactieve lymfocytose, milde eosinofilie, trombocytopenie, complementverbruik en proteïnurie [7]. Mogelijk kunnen corticosteroiden helpen [3,4].

T-cel-gemedieerde reacties (type IV)

Vertraagde type IV reacties worden veroorzaakt door activatie van T-cellen en ontstaan meestal meer dan 12 uur tot enkele weken na toediening. Symptomen lopen uiteen van niet-ernstige maculopapuleus exantheem (MPE)

tot zeldzame ernstige cutane reacties (*Sever Cutaneous Adverse Reaction* [SCAR]), die worden gekenmerkt door een combinatie van bepaalde huidsymptomen (onder andere MPE, pustels en blaren) en aanwezigheid van alarmsymptomen ('*danger signs*'). Alarmsymptomen zijn bepaalde afwijkingen bij lichamelijk en laboratoriumonderzoek die wijzen op orgaanbetrokkenheid. Bij bepaalde combinaties van huidbeeld en alarmsymptomen kan sprake zijn van bijvoorbeeld het Stevens-Johnson syndroom (SJS) of acute gegeneraliseerde exanthe-mateuze pustulose (AGEP) [2-5,8].

Hulpstoffen

De meeste hulpstoffen leiden niet tot overgevoelighedsreacties. Er zijn echter enkele hulpstoffen in preparaten met biologicals die IgE-gemedieerde of niet-IgE-gemedieerde anafylactische reacties kunnen uitlokken. Voorbeelden hiervan zijn carboxymethylcellulose, galactose- α -1,3 en polysorbaat 80. Omdat deze hulpstoffen ook in cosmetica en andere medicatie worden gebruikt, kunnen patiënten al gesensibiliseerd zijn vóór de eerste toediening van een biological in een andere toedieningsvorm [9-11]. In dergelijke gevallen is sprake van een overgevoeligheid voor de hulpstof en niet voor de biological zelf.

KRUISOVERGEVOELIGHEID

Bij chemische geneesmiddelen kan kruisovergevoeligheid op basis van antistoffen tussen structureel verwante geneesmiddelen voorkomen. Het immuunsysteem herkent een bepaald deel van het geneesmiddel (epitop) en ontwikkelt daar antilichamen tegen. Geneesmiddelen die structureel sterk op elkaar lijken, kunnen dezelfde epitopen hebben. Het immuunsysteem kan dan geen onderscheid maken tussen deze geneesmiddelen. Bij een overgevoeligheid worden daarom bij voorkeur ook middelen waarvan kruisreacties bekend zijn vermeden [12]. Biologicals zijn grote complexe eiwitten met een unieke eiwitstructuur. Omdat er alleen sprake kan zijn van kruisovergevoeligheid als de bindingsepitopen op het eiwit gelijk zijn, is het onwaarschijnlijk dat kruisreacties zullen optreden bij verschillende biologicals. Tot nu toe is het bewijs omtrent kruisovergevoeligheid bij biologicals minimaal. Zo zijn patiënten met ernstige infusie-reacties door het anti-EGFR-antilichaam cetuximab succesvol behandeld met het andere anti-EGFR-antilichaam panitumumab [13]. Ook bij een overgevoelighedsreactie

op een TNF- α -remmer op basis van IgG-antistoffen kan succesvol worden geswitcht naar een ander TNF- α -remmer zonder kruisovergevoeligheid [14]. Indien sprake is van een overgevoeligheid voor een hulpstof zoals polysorbaat 80, kan wel een overgevoelighedsreactie optreden bij twee verschillende biologicals. Er is dan geen sprake van kruisovergevoeligheid tussen biologicals, maar een overgevoeligheid voor een identieke hulpstof [9-11].

Biosimilars

Biosimilars zijn biologische geneesmiddelen met hetzelfde aangrijpingspunt als een al bestaand biological (het referentieproduct). De eiwitstructuur van een biosimilar kan echter verschillen. Uiteindelijk moet de kwaliteit, veiligheid en effectiviteit van de biosimilar vergelijkbaar zijn aan het referentieproduct, en worden verschillen tussen het referentieproduct en de biosimilar als niet-klinisch relevant beschouwd. Een naïeve patiënt kan daarom probleemloos beginnen met een biosimilar [15-17].

Onder zorgverleners en patiënten bestaan zorgen over het switchen van een referentieproduct naar een biosimilar. Deze zorgen komen doordat switchen zou kunnen leiden tot een grotere kans op overgevoeligheid, omdat de biosimilar dezelfde epitopen kan bevatten. Zo bleek uit klinische studies dat neutraliserende antilichamen tegen infliximab ook de biosimilar konden neutraliseren [15]. Of dit ook geldt voor overgevoelighedsreacties is tot nog toe niet waargenomen in klinische studies. Een expertgroep vanuit het *Europees Medicijn Agentschap* (EMA) heeft beoordeeld dat switchen tussen biosimilars veilig is [15-17]. Wanneer echter sprake is van een bewezen ernstige ongewenste reactie, is het ongewenst om de patiënt bloot te stellen aan dit middel, inclusief biosimilars.

DIAGNOSE

In de praktijk is het onderscheid tussen verschillende type reacties moeilijk te maken; er is namelijk een grote overlap in de symptomen en bij acute reacties ook in het tijdsbeloop. Daarnaast zijn er geen diagnostische testen beschikbaar. Ook is de voorspellende waarde van huidtesten bij biologicals gering [6,12].

Omdat diagnostische testen ontoereikend zijn, worden overgevoelighedsreacties ingedeeld op basis van de reactie, het mechanisme, de kenmerken en de reactiever-

schijnselen (zie tabel 1). Onder biomarkers vallen onder andere tryptase en cytokines, maar ook huidtesten. Het meten van biomarkers zoals tryptase of IL-6 zou een idee kunnen geven wat voor soort reactie is opgetreden en wordt momenteel onderzocht. Deze testen zijn echter nog niet gevalideerd [3,4].

Na het optreden van een ongewenste reactie zal moeten worden bepaald wat het vervolgbeleid wordt. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van de kenmerken en reactieverschijnselen, het mechanisme, de diagnostiek en de beschikbaarheid van alternatieven. Voor het diagnosticeren en bepalen van het vervolgbeleid dient de expertise van een allergoloog en/of immunoloog te worden geraadpleegd [3,4].

BELEID

Het vervolgbeleid hangt af van de symptomen en de ernst van de reactie die is opgetreden. Zie tabel 2 voor een indeling van de symptomen, de ernst en het beleid. Als er sprake is van een IRR dan wordt gekozen voor premedicatie in combinatie met een langzamer inloopschema, zonder dat desensibilisatie nodig is [3,4,18]. In de praktijk is er geen gestandaardiseerd advies over hoeveel de inloopsnelheid kan worden verlaagd. Sommige studies adviseren om het infuus te herstarten met een gehalveerde inloopsnelheid of terug te gaan naar de inloopsnelheid waarmee het biological eerder wel werd verdragen. Als dat goed gaat, kan de inloopsnelheid weer worden verhoogd [19-22].

TABEL 1 INDELING VOOR ONGEWENSTE REACTIES VAN BIOLOGICALS OP BASIS VAN MECHANISME, KENMERKEN EN REACTIEVERSCHIJNSELEN, HET MECHANISME EN DE DIAGNOSTIEK [3,4,19]

reactie	mechanisme	kenmerken en reactieverschijnselen	biomarker	behandeling	overige kenmerken
lokale reactie op de injectieplaats	-	roodheid, oedeem, jeuk en soms milde tot matige plaques rond de injectieplaats	-	nee	
acute reacties					
infusiegerelateerde reactie (IRR)	lymfocyten	koorts, rillingen, flushing, braken, misselijkheid, kortademigheid, tachycardie, hyper-/hypotensie, syncope	IL-6, TNF- α , IL-1 β	premedicatie en langzamer inloopschema	bij de eerste infusie zelflimiterend
cytokine-afgifte reactie (CRR)	T-cel	koorts, rillingen, blozen, misselijkheid, hoofdpijn, rugpijn, kortademigheid, tachycardie, hyper-/hypotensie, kortademigheid, flauwvallen, rugpijn	IL-6, TNF- α , IL-1 β	ja premedicatie i.v.m. desensibilisatie	bij de eerste infusie symptomen kunnen per biological verschillen
type I: IgE- en niet-IgE-gemedieerde reacties	mestcel, basofielen	jeuk, urticaria, blozen, hypertensie, misselijkheid, buikkrampen, kortademigheid, (levensbedreigende) anafylaxie	tryptase	ja premedicatie i.v.m. desensibilisatie	meestal na herhaalde infusie
gemengde reacties	zie CRR en type I	zie CRR en type I	zie CRR en type I	ja premedicatie i.v.m. desensibilisatie	
vertraagde reacties					
type III: serumziekte	ADA	koorts, malaise, artralgie, artritis, rode ogen, erythemateuze en soms urticariële laesies en in sommige gevallen ook maag-darmsymptomen, zwakte van ledematen, of longinfiltraten	antilichaam-biological-complexen	nee, vermijd biological	
type IV: T-cel-gemedieerde reacties	macrofaag en T-cel	maculopapulaire uitslag SCAR's	IL-4, IL-5, IFN- γ	ter overweging steroïden als premedicatie bij SCAR's: vermijd biological	zeldzaam begin reactie > 12 uur na toedienen

IRR: infusiegerelateerde reactie, IL: interleukine, TNF: tumornecrosefactor, CRR: cytokine-afgifte reactie, IgE: Immunoglobuline E, ADA: anti-drug antibodies, SCAR: serious cutaneous adverse reaction, IFN: interferon.

Bij een CRR wordt gekozen voor premedicatie en desensibilisatie. Bij een type I reactie en ernstige (type III) reacties zoals serumziekte en SCAR's dient het biological te worden vermeden. Bij zeldzame (type IV) reacties wordt het beleid per situatie nader bepaald. In figuur 1 wordt het beleid na optreden van een overgevoeligheidsreactie weergegeven. Bij patiënten die overgevoelig zijn voor een bepaald middel, kunnen reacties ontstaan onafhankelijk van de toedieningsweg waarbij reacties na intraveneuze toediening vaak sneller optreden [23]. Het is mogelijk dat lokale toepassing soms wel wordt verdragen zonder overgevoeligheidsreacties [24,25]. In de literatuur zijn geen gevallen beschreven waarbij het switchen van systemische toediening naar subcutane toediening (of vice versa) overgevoeligheidsreacties kunnen worden voorkomen [26]. Daarom wordt switchen van toedieningsvorm bij een ernstige reactie niet aangeraden.

Premedicatie

Premedicatie wordt gebruikt om ongewenste reacties te onderdrukken, in combinatie met een lagere inloopsnelheid bij infusiegerelateerde reacties of met een desensibi-

lisatieschema. Middelen die als premedicatie worden gegeven, zijn H1- en H2-antagonisten en corticosteroiden [4,23]. Bij desensibilisatie kunnen ook de volgende middelen worden gegeven: acetylsalicylzuur tegen flushing, montelukast/salbutamol tegen bronchospasme, ondansetron tegen misselijkheid en paracetamol, NSAID's en opiaten tegen pijn en koorts. Daarnaast worden ook gabapentine en lorazepam incidenteel gegeven [27].

Methotrexaat of een andere DMARD (*disease modifying antirheumatic drug*) wordt soms bij auto-inflammatoire aandoeningen en auto-immuunziekten gegeven in een poging om IgG-antistofvorming te onderdrukken [10]. Lokale infusiereacties komen minder voor bij gelijktijdig gebruik van immunosuppressieve medicatie, zoals methotrexaat of een lage dosis corticosteroiden [8].

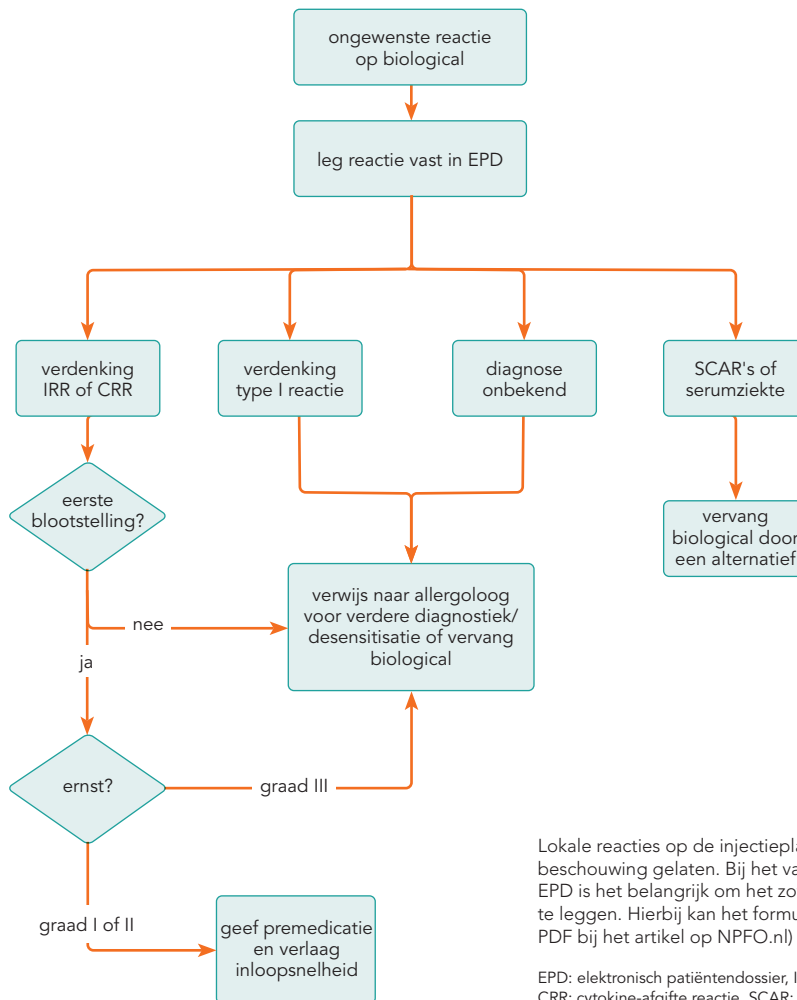
Daarnaast kan bij CRR het toedienen van zoutoplossing tijdens de infusie leiden tot een minder ernstige reactie. Verondersteld wordt dat dit komt door de verdunning van antigenen en andere mediators door het grotere volume. Hierdoor worden ontstekingsmediators ook sneller afgevoerd. Tijdens een reactie kan tot 500 mL/uur gegeven worden totdat de symptomen zijn verdwenen [4].

TABEL 2 NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI)-GRADATIES VAN SYMPTOMEN BIJ VERSCHILLENDE SOORTEN REACTIES [25,31-33]

	infusiereactie	CRR	allergische reactie	anafylactische reactie
definitie	reactie direct gerelateerd aan toedienen van een biological door middel van een infuus	reactie door massale cytokine afgifte	lokale of systemische respons door blootstelling aan een antigen	acute inflammatoire reactie d.m.v. histamine-afgifte leidend tot een allergische immunrespons
graad 1	milde voorbijgaande reactie waarbij infuus niet gestopt hoeft te worden en geen interventie nodig is	koorts, met of zonder constitutionele symptomen	voorbijgaande flushing of uitslag, koorts < 38 graden interventie niet nodig	
graad 2	behandeling wordt gestaakt de patiënt reageert goed op symptomatische behandeling profylactische behandeling voor ≤ 24 uur nodig	hypotensie die reageert op toedienen van vocht, hypoxie die reageert op < 40% O ₂	behandeling wordt gestaakt de patiënt reageert goed op symptomatische behandeling profylactische behandeling voor ≤ 24 uur nodig	
graad 3	verlengde reactie; reageert niet meteen op behandeling of symptomen keren terug na behandeling opname geïndiceerd	hypotensie die reageert op 1 vasopressor (bijv. nora-drenaline), hypoxie waarbij ≥ 40% O ₂ nodig is	bronchospasme verlengde reactie; reageert niet meteen op behandeling of symptomen keren terug na behandeling opname geïndiceerd	symptomatisch bronchospasme, met/zonder urticaria, IV behandeling nodig, allergisch (angio-)oedeem, hypotensie
graad 4	levensbedreigende reactie, acute interventie nodig			
graad 5	overlijden			

CRR: cytokine-afgifte reactie, IV: intraveneus.

FIGUUR 1 SCHEMATISCHE WEERGAVE VAN HET VERVOLGBELEID BIJ VERSCHILLENDE SOORTEN REACTIES [3,4,19,34]



Lokale reacties op de injectieplaats zijn in deze flowchart buiten beschouwing gelaten. Bij het vastleggen van een reactie in het EPD is het belangrijk om het zoveel mogelijk gestructureerd vast te leggen. Hierbij kan het formulier in appendix A (beschikbaar als PDF bij het artikel op NPFO.nl) worden gebruikt.

EPD: elektronisch patiëntendossier, IRR: infusieregelateerde reactie, CRR: cytokine-afgifte reactie, SCAR: *serious cutaneous adverse reaction*.

Desensibilisatie

Desensibilisatie kan worden overwogen als er geen goed alternatief beschikbaar is voor de biological. Met een succesvolle desensibilisatie kunnen patiënten namelijk op dezelfde behandeling blijven [28]. Succesvolle desensibilisaties zijn bij zowel type I reacties als bij CRR's, gemengde reacties en type IV reacties gedaan [4]. Voor sommige biologicals zijn versnelde desensibilisatieprotocollen beschikbaar [6]. De overweging voor desensibilisatie hangt af van ernst van de reactie. Bij ernstige vertraagde reacties, zoals SCAR's of serumziekte, is desensibilisatie gecontra-indiceerd. Er is succesvolle desen-

sibilisatie gemeld bij adalimumab, infliximab, rituximab en trastuzumab [9-11,13,29,30]. Bij 13,5-23% van de patiënten treedt na desensibilisatie toch een reactie op [4].

VOORBEELDEN

Rituximab

Door binding van rituximab aan CD20 op lymfocyten, gaan de lymfocyten kapot en geven ze cytokines af. Acute ongewenste reacties komen voor bij 5-10% van de behandelingen [3]. De meeste reacties die optreden zijn type I reacties en ontstaan in de eerste twee uur van de eerste behandeling en zijn over het algemeen mild.

Symptomen kunnen hoofdpijn, koorts, zweten, rillen, milde hypotensie, misselijkheid, rugpijn of angio-oedeem omvatten [4]. Ongeveer 12% van deze reacties is ernstig. Zo kunnen symptomen van het tumorlysisyndroom of CRS optreden. Patiënten met grote hoeveelheden lymfocyten hebben een groter risico op ernstige infusiereacties zoals CRS. De inloopsnelheid moet bij deze patiënten worden verlaagd, of de dosis moet over twee dagen worden verdeeld [20,31-33].

Checkpointremmers

Bij checkpointremmers wordt bij 25% van de patiënten infusiereacties gezien, waarbij type I reacties het meest voorkomen. Slechts bij 2% van de patiënten treedt een ernstige infusiereactie op (graad 4). Patiënten die een ernstige reactie hadden en last kregen van een opgezette keel, kortademigheid of lage saturatie, konden na desensibilisatie succesvol opnieuw worden behandeld met checkpointremmers. Uit een retrospectieve studie bleek dat ongewenste reacties bij ipilimumab vaker voorkomen bij vervolginfusies, wat kan duiden op een immunologische component. Ook bij checkpointremmers is het beleid om preventief premedicatie te geven bij de eerste giften van de behandeling met paracetamol en antihistaminica. Checkpointremmers staan erom bekend dat zij door hun directe werking op het immuunsysteem ook immunotoxiciteit kunnen veroorzaken. Voorbeelden van immunotoxiciteit zijn longontsteking, levertoxiciteit of schildklierandoeningen [34].

VASTLEGGEN VAN ONGEWENSTE REACTIES

Voor het vervolgbeleid is het cruciaal om elke ongewenste reactie vast te leggen in het patiëntendossier. Hierbij zijn de registratie van het toegediende middel, het tijdsbeloop, de symptomen en de te ondernemen acties van belang. Een ongewenste reactie wordt vastgelegd per individueel middel, dat wil zeggen de (generieke) stof die de reactie heeft veroorzaakt. In appendix A (beschikbaar als PDF bij het artikel op NPFO.nl) is een voorbeeldformulier toegevoegd voor het vastleggen van een ongewenste reactie met de gegevens die volgens de auteurs van deze bijdrage relevant zijn.

BESCHOUWING

Biologicals hebben een zeer specifieke werking in het lichaam. Daarnaast interfereren ze met onderdelen van

het verworven of aangeboren immuunsysteem. Dit leidt ertoe dat biologicals unieke reacties kunnen veroorzaken, zoals een CRR, die bij andere geneesmiddelen niet voorkomen.

Ongewenste reacties door biologicals verschillen op een aantal vlakken ten opzichte van chemische geneesmiddelen. Allereerst is bij biologicals geen sprake van kruisreactiviteit. Daarnaast is het vaak moeilijk om de verschillende typen reacties te onderscheiden.

De grote overlap in symptomen maakt dat het onderscheid in type reactie niet altijd gemaakt kan worden, waardoor klinische ervaring in het omgaan met reacties hierbij van groot belang is in de praktijk. Daarom sluit een indeling op basis van de reactie, het mechanisme, de kenmerken en de reactieverschijnselen op dit moment het beste aan bij de praktijk.

Een biological hoeft niet altijd vermeden te worden na het optreden van een ongewenste reactie. De meeste IRR's kunnen verminderd worden door middel van premedicatie of het verlagen van de inloopsnelheid. Bij type I, CRR en type IV reacties moet de biological in eerste instantie worden vermeden en kan na succesvolle desensibilisatie opnieuw worden toegediend. Het onderscheid tussen een CRR, een IgE- of niet-IgE-gemedieerde type I reactie of gemengde reactie is niet van groot belang, omdat in alle gevallen desensibilisatie een zinvolle behandeling kan zijn. Bij SCAR's en serumziekte is desensibilisatie echter gecontra-indiceerd. Een overgevoeligheidsreactie door een biological dient te allen tijde te worden vastgelegd in het elektronisch patiëntendossier. Hierbij zijn details over de oorzaak, symptomen en ondernomen acties belangrijk.

CONCLUSIE

Dit artikel geeft een overzicht van de indeling van overgevoeligheidsreacties bij biologicals. Omdat het in de praktijk vaak moeilijk is om de verschillende soorten reacties te onderscheiden, wordt het vervolgbeleid gebaseerd op de reactie, het mechanisme, de kenmerken en de reactieverschijnselen. Om ongewenste reacties bij een vervolgblootstelling te voorkomen, zijn een goede anamnese, vastlegging en uitwisseling van overgevoeligheden voor biologicals van groot belang. ■