

De specifieke eigenschappen en toepassingen van mAb's

Image



De specifieke eigenschappen en toepassingen van mAb's

Doelgerichte therapie wordt ook wel 'targeted therapy' genoemd. Monoklonale antilichamen zijn een vorm van deze doelgerichte therapie. Een andere vorm van doelgerichte therapie zijn de small molecules. Deze twee vormen van doelgerichte therapieën hebben zeer verschillende eigenschappen, die goed moeten worden meegewogen bij de therapiekeuze. Therapeutische mAb's hebben inmiddels hun weg gevonden naar bijzonder veel toepassingsgebieden, waaronder MS en migraine.

Image



Voor welke ziektebeelden worden mAb's toegepast?

De eerste therapeutische mAb die in de VS en Europa werd goedgekeurd, was Muromonab-CD3, een immunosuppressivum tegen acute afstotingsverschijnselen bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan. Dat was in 1985. Sindsdien zijn er zo'n 100 mAb's ontworpen als geneesmiddelen. De kans dat zij slagen en op de markt komen, is in de loop der tijd steeds verder toegenomen. Ook wordt het indicatiegebied van bestaande mAb's soms uitgebreid.

Een paar van de belangrijkste toepassingsgebieden van mAb's staan hieronder, inclusief

enkele belangrijke ziektebeelden per specialisme waar mAb's voor zijn ontwikkeld (de lijst is verre van compleet):

- Dermatologie: psoriasis, artritis psoriatica
- Maag-darm en leverziekten: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa
- Neurologie: multiple sclerose, migraine
- Oncologie: borstkanker, longkanker, darmkanker, enzovoort
- Pulmonologie: astma
- Reumatologie: reumatoïde artritis, systemische lupus erythematosus.

Welke mAb's worden toegepast binnen de neurologie?

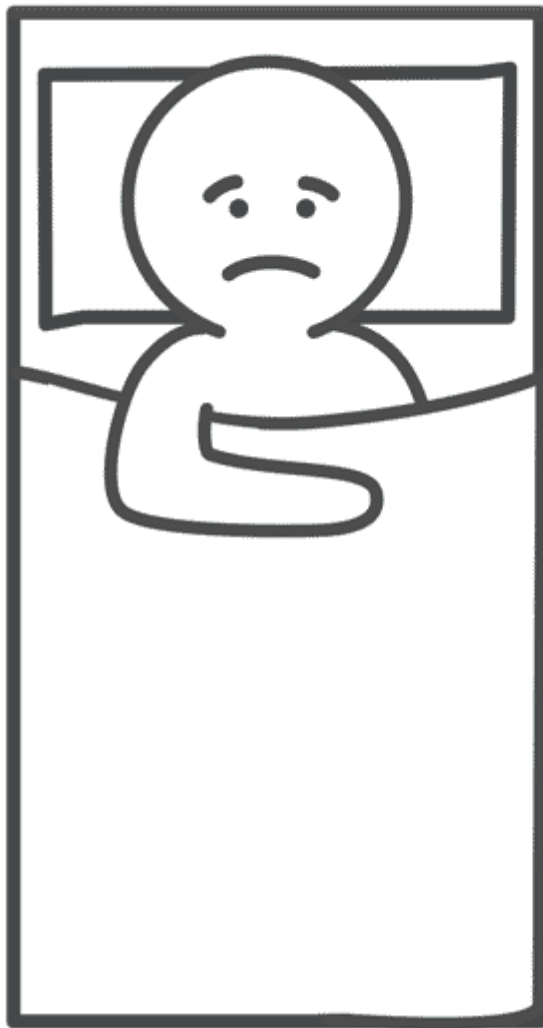
MAB's worden voor veel uiteenlopende indicaties ontwikkeld, waaronder multiple sclerose (MS) en, sinds kort, voor de preventie van migraine.

De eerste mAb die op de markt is gekomen voor de behandeling van MS (in 2006) was natalizumab. Daarna volgden in 2014 alemtuzumab en in 2017 ocrelizumab, evenals natalizumab gehumaniseerde monoklonale IgG1-antilichamen. In 2021 is ofatumumab geregistreerd door de EMA, een volledig humaan monoklonaal antilichaam. Als laatste is ublituximab geregistreerd door de EMA in 2023. Er zijn verschillende mAb's in ontwikkeling bij MS.

Welke mAb's zijn op de markt voor migraine?

Er zijn momenteel vier mAb's beschikbaar voor de preventieve behandeling van episodische en chronische migraine, die zich richten tegen het eiwit "calcitonin gene-related peptide" (CGRP) of tegen zijn receptor. Novartis bracht als eerste erenumab op de markt, een mAb die de receptor van CGRP blokkeert. Drie andere mAb's richten zich tegen het ligand: eptinezumab, fremanezumab en galcanezumab.

Image



De mAb's die Novartis op de markt heeft gebracht hebben uiteenlopende indicaties

Naast de neurologie bestaan er nog meer indicaties waarvoor mAb's ontwikkeld zijn. Alle mAb's van Novartis die momenteel op de markt zijn staan in de volgende tabel:

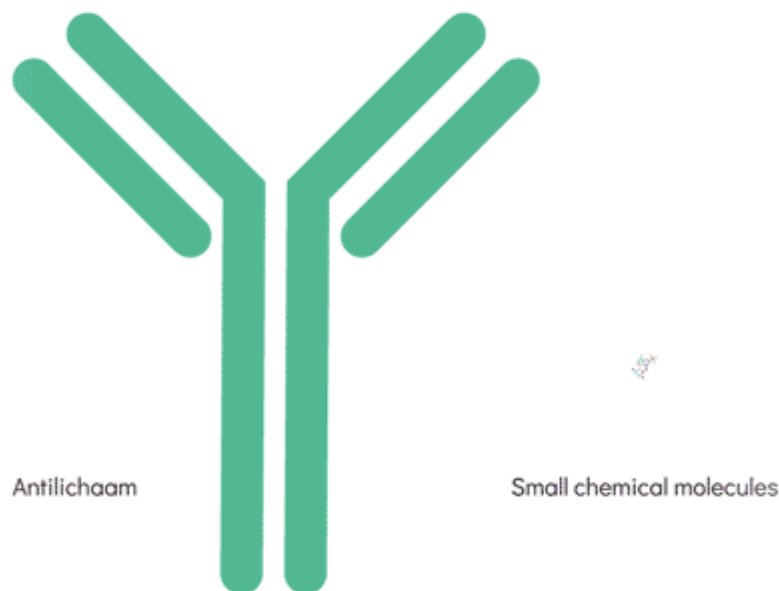
Image

Stofnaam	Merknaam	Target	Indicatie(s)
Basiliximab	Simulect®	CD25	Preventie afstoting niertransplantaat
Brolucizumab	Beovu®	VEGF	Neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegenratie, Visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem
Canakinumab	Ilaris®	IL-1β	Systemische juvenile idiopathische artritis (JIA); ziekte van Stills, Periodieke koortssyndromen en jichtartritis
Erenumab	Aimovig®	CGRP	Profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben
Omalizumab	Xolair®	IgE	Allergisch astma, Chronische rinosinuitis met neuspoliepen en Chronische spontane urticaria
Ranibizumab	Lucentis®	VEGF	Verskillende oogaandoeningen die een verslechterd zicht veroorzaken bij volwassenen en prematuren-retinopathie
Secukinumab	Cosentyx®	IL-17α	Plaque psoriasis, Arthritis psoriatica en Axiale spondyloartritis (AxSpA), Ankylosing spondylitis (AS), Juveniele idiopathische artritis en Hidradenitis Suppurativa
Ofatumumab	Kesimpta®	CD20	Volwassen patiënten met relapsing MS met actieve ziekte

Bent u geïnteresseerd in de mAb's van andere geneesmiddelenfabrikanten?

In een review van Singh et al. (Singh S, Tank NK, Dwiwedi P, et al. Monoclonal antibodies: a review. Current clinical pharmacology. 2018;13(2):85-99) kunt u een compleet overzicht vinden van therapeutische mAb's die zijn goedgekeurd door de FDA².

Image



Wat zijn voor- en nadelen van mAb's versus small molecules?

Veel eigenschappen, zoals gewicht, specificiteit, bindingssterkte, effectiviteit, farmacokinetiek en -dynamiek zijn zeer verschillend. Small molecules en mAb's hebben daardoor beide kenmerkende voor- en nadelen. Bij de keuze voor een doelgerichte therapie is het raadzaam deze kenmerkende eigenschappen goed tegen elkaar af te wegen, om op een optimale gepersonaliseerde therapie uit te komen.

Een van de zeer belangrijke verschillen met small molecules is de aanzienlijk langere halfwaardetijd (20-24 dagen) van mAb's. Een duidelijk voordeel hiervan is de lagere dosisfrequentie; een mogelijk nadeel is toxiciteit. Echter, mAb's worden niet gemetaboliseerd in de lever en niet uitgescheiden door de nieren; ze worden intracellulair afgebroken tot peptiden en aminozuren door proteolyse. Afbraak van mAb's kan voorkomen worden door hun vermogen te binden aan de neonatale Fc receptor (FcRn, of Brambell-receptor), die recycling mogelijk maakt. Dit kan ook de halfwaardetijd van het mAb verhogen.

Bijgaande tabel³ somt de belangrijkste eigenschappen op waarin small molecules en mAb's van elkaar verschillen. Bijvoorbeeld belangrijk op te merken is dat mAb's te groot zijn om de bloed hersenbarrière over te gaan, dit in tegenstelling tot sommige kleine lipofiele moleculen.

Image

Eigenschap	Small molecules	mAb's
Moleculair gewicht	500 Da	150.000 Da
Substantie	Organisch	Aminozuren
Target	Zowel intra- als extracellulair	Extracellulair
Toediening	Doorgaans oral	Subcutaan, intraveneus of intramusculair
Specificiteit/toxiciteit	Laag; off- en on-target toxiciteit	Hoog; weinig tot geen off-target toxiciteit, immunogeniciteit
Interacties met andere geneesmiddelen	Waarschijnlijk	Minder waarschijnlijk
Metabolisme & excretie	Via lever en nieren	Proteolyse
Halfwaardetijd en dosering	Kort; dosering vaak dagelijks of meerdere keren per dag	Lang; dosisfrequentie is hierdoor laag (bijv. om de 2 weken of maandelijks)
Farmacodynamiek en PK/PD-interacties	Kortwerkend; PK doorgaans niet beïnvloed door PD	Langwerkend; PK en PD zijn direct gelinkt
Immunogeniciteit	Niet vaak	Verwacht; noodzaak tot monitoren
Vermogen door bloed-hersenbarrière te dringen	Aanwezig (afhankelijk van de grootte en lipofiliteit)	Afwezig
Productie	Chemisch	Celkweek

Da = dalton; FcRn = neonatale Fc-receptor voor IgG; PK = farmacokinetiek; PD = farmacodynamiek.

Meer weten?



GENERATION



Monoklonale antilichamen als geneesmiddel binnen de Neurologie.

10 min

Wat zijn mAb's?

Article - 02 apr 2025

10 min

Wat zijn mAb's?

Toon meer

Verbergen



GENERATION



Monoklonale antilichamen als geneesmiddel binnen de Neurologie.

Werkingsmechanisme

Werkingsmechanisme

Toon meer

Verbergen



GENERATION



Monoklonale antilichamen als geneesmiddel binnen de Neurologie.

Productie en immunogeniciteit

Productie en immunogeniciteit

Toon meer

Verbergen

Referenties

1. Voge NV, Alvarez E. Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis: Present and Future. Biomedicines. 2019;7(1):20. www.mdpi.com/2227-9059/7/1/20
2. Singh S, Tank NK, Dwiwedi P, et al. Monoclonal antibodies: a review. Current clinical pharmacology. 2018;13(2):85-99.
3. Ovacik M, Lin K. Tutorial on Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Its Considerations in Early Development. Clin Transl Sci. 2018;11(6):540-52. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cts.12567>

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/nl-nl/therapeutische-gebieden/neurologie/generation-y/toepas-singen-van-mabs>