

Mucositis en febrile neutropenie na intensieve chemotherapie: de rol van interleukine-1

Mucositis and fever during neutropenia after intensive chemotherapy: the role of interleukin-1

drs. C.E.M. de Mooij¹, drs. L.F. van Groningen², dr. W.J.F.M. van der Velden² en prof. dr. N.M.A. Blijlevens²

SAMENVATTING

Koorts en infecties behoren al decennia tot de belangrijkste complicaties van intensieve chemotherapie en hematopoëtische stamceltransplantatie. Neutropenie wordt als de belangrijkste risicofactor voor infecties en koorts beschouwd. Onderzoek heeft aangetoond dat niet neutropenie, maar het optreden van mucositis de belangrijkste oorzaak is voor deze complicaties. Tot op heden zijn er beperkte mogelijkheden voor de preventie en behandeling van mucositis, waarvan de meeste ondersteunend van aard zijn. Recentelijk is gebleken dat de pro-inflammatoire cytokine interleukine-1 (IL-1) betrokken is bij de pathogenese van chemotherapie-geïnduceerde mucositis. Op basis van positieve resultaten uit dierexperimenteel onderzoek is de verwachting dat remming van IL-1 ook bij patiënten mucositis en gerelateerde inflammatoire complicaties kan tegengaan. De AFFECT-studie onderzoekt het effect van IL-1-remming door middel van anakinra bij patiënten met multipel myeloom die worden behandeld met een hoge dosis melphalan voorafgaand aan een autologe stamceltransplantatie.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:250-6)

SUMMARY

Since decades, fever and infections have been the most important complications of intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation (SCT) used in the treatment of hematological malignancies. Neutropenia is still considered the most important risk factor for these infections and fever. However, studies have shown that not neutropenia, but the development of mucositis (mucosal barrier injury) is the most important cause of these complications. Currently, limited options for the prevention and treatment of mucositis are available, of which most are only supportive. Recent studies have shown that the proinflammatory cytokine interleukin-1 (IL-1) is involved in the pathogenesis of chemotherapy-induced mucositis, and the hypothesis is that inhibition of IL-1 in patients can prevent mucositis and inflammatory complications. Results of animal studies support this hypothesis. The AFFECT trial studies the effect of IL-1 inhibition with anakinra in patients with multiple myeloma after high-dose melphalan prior to autologous SCT.

INLEIDING

Hoge dosis chemotherapie, zoals voorafgaand aan een stamceltransplantatie (SCT) bij de behandeling van patiënten met hematologische maligniteiten, leidt frequent tot complicaties

zoals koorts tijdens neutropenie en infecties. Voor de preventie en behandeling van deze complicaties wordt veelvuldig gebruikgemaakt van antimicrobiële middelen, met daarbij als nadelige neveneffecten de ontwikkeling van antimicrobiële

¹arts-onderzoeker en internist in opleiding, afdeling Hematologie, Radboudumc, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc. Correspondentie graag richten aan mw. drs. C.E.M. de Mooij, afdeling Hematologie, Radboudumc, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 361 88 10, e-mailadres: c.demooij@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: prof. dr. Blijlevens ontvangt een onderzoekssubsidie van KWF Kankerbestrijding voor de AFFECT-2-studie zoals beschreven in dit artikel.

Trefwoorden: anakinra, interleukine-1, febrile neutropenie, mucositis, stamceltransplantatie

Keywords: anakinra, febrile neutropenia, hematopoietic stem cell transplantation, interleukin-1, mucositis

resistentie en verstoring van de gezonde darmflora. Belangrijk is echter dat koorts tijdens neutropenie niet altijd het gevolg is van een infectie, en bij een aanzienlijk deel van de patiënten blijft de koorts vaak onverklaard ('fever of unknown origin'; FUO).

De afgelopen jaren is gebleken dat mucositis een belangrijke oorzaak is van FUO en microbiële infecties, en dan met name bacteriëmieën. Bovendien blijkt de cytokine interleukine-1 (IL-1) een cruciale rol te spelen in de pathogenese van mucositis. Deze nieuwe inzichten hebben mogelijk implicaties voor de huidige behandelstrategieën. In dit overzichtsartikel bespreken wij deze nieuwe inzichten en schenken aandacht aan de recent gestarte fase IIa-studie met IL-1-remming door middel van anakinra, evenals de daarna te starten 'randomized controlled trial' (RCT).

HET CONCEPT 'FEBRIELE NEUTROPENIE'

Ruim 50 jaar geleden werd de observatie gedaan dat koorts vaak het eerste en enige symptoom was tijdens het optreden van infecties in de periode van neutropenie.¹ Dit leidde tot het concept van 'febriële neutropenie' (FN) en werd sindsdien gezien als één van de belangrijkste complicaties na chemotherapie. Dit vormde de basis voor het direct starten van breed spectrum antibiotica bij FN, met name om de kans op ontwikkeling van sepsis door gramnegatieve bacteriën tegen te gaan en infectie-gerelateerde mortaliteit te reduceren.

Neutropenie en infecties lijken echter maar een deel van het probleem. Ondanks adequate empirische antimicrobiële therapie persisteert koorts namelijk 4-5 dagen of zelfs langer bij ongeveer 30% van de patiënten. Bovendien blijft koorts onverklaard bij ruim 30-40% van de neutropene patiënten, omdat klinisch of microbiologisch geen infectiefocus kan worden aangetoond.² Dit is op zich niet verwonderlijk, aangezien koorts wordt geïnduceerd door cytokines, waarvan de afgifte niet alleen wordt veroorzaakt door microbiële verwekkers.

Neutropenie alleen leidt niet per se tot infecties. Zo ontwikkelen patiënten met een myelodysplastisch syndroom en aplastische anemie met name infecties tijdens en na intensieve behandelingen. Het hebben van neutrofielen beschermt daarentegen ook niet tegen koorts en infecties, zoals wordt bevestigd door de beperkte impact van de toepassing van groeifactor 'granulocyte-colony stimulating factor' (G-CSF), ter verkorting van de duur van neutropenie.³

Patiënten worden waarschijnlijk frequent overbehandeld met antibiotica, wat gezien de kans op bijwerkingen en de wereldwijd toenemende ontwikkeling van resistentie onwenselijk is. Ook zijn er steeds meer aanwijzingen dat een verminderde diversiteit en veranderde samenstelling van de intestinale microbiota (dysbiose), geassocieerd is met

de ontwikkeling van intestinale mucositis en gastro-intestinale graft-versus-hostziekte, en zelfs met een verhoogde mortaliteit.⁴⁻⁶

MUCOSITIS EN INFLAMMATOIRE COMPLICATIES: HET CONCEPT 'FEBRIELE MUCOSITIS'

Mucositis, ook wel schade van de mucosa van mond en darm ('mucosal barrier injury'; MBI), geeft een ontstekingsreactie met koorts, waarbij als gevolg van verstoring van de darmbarrière micro-organismen de bloedbaan kunnen bereiken. Verder veroorzaakt mucositis pijn, diarree en toename in gebruik van totale parenterale voeding en pijnstilling. Ook is het geassocieerd met een verminderde kwaliteit van leven, dosisreducties en onderbrekingen van chemotherapie, evenals een toename in zorgkosten, opnameduur en mortaliteit.⁷⁻¹⁰

Een belangrijke marker voor enterocytmassa is het aminozuur citrulline, waarbij citrulline een objectieve, reproduceerbare en betrouwbare manier blijkt te zijn om de mate van intestinale mucositis te bepalen.^{11,12}

Myeloablatieve conditioning voorafgaand aan SCT induceert ernstige intestinale mucositis, zich uitend in een snelle daling van citrulline tot <10 µmol/l. De plasmaconcentratie van citrulline bereikt hierbij een nadir gemiddeld 12 dagen na het starten van conditioning. Bij 44% van de patiënten komen bacteriëmieën voor, samenvallend met het moment dat de citrullinewaarde zijn dieptepunt bereikt.¹²

In een onderzoek waarbij patiënten zonder gedocumenteerde infecties werden vergeleken met patiënten met bacteriëmieën, lieten alle patiënten een vergelijkbaar beloop in de tijd zien van een inflammatoire respons die samenviel met het optreden van significante mucositis (zie *Figuur 1*).² De patiënten met bacteriëmieën hadden significant hogere CRP-waarden en lagere citrullinewaarden, hetgeen een oorzakelijke rol voor mucositis in het optreden van bacteriëmieën suggereert. Een andere belangrijke observatie was dat het moment van ontstaan van de inflammatoire respons ruim twee dagen voorafging aan het moment van de bacteriëmieën. Tussen neutropeneduur en CRP bestond slechts een zwakke statistische correlatie, en CRP bleek sterker geassocieerd te zijn met citrullinewaarden dan met bacteriëmieën.

Mucositis lijkt een onafhankelijke risicofactor te zijn voor de bacteriële translocatie die voorafgaat aan bacteriëmieën. Bovendien blijken de meeste pathogenen die in bloedkweken worden aangetoond van origine intestinale bacteriën te zijn. Na non-myeloablatieve conditioning trad slechts een matige inflammatoire respons op, bij vrijwel afwezige ernstige darm schade, en slechts 11% van de patiënten ontwikkelde een bacteriëmie, hoewel de neutropeneduur langer was.⁹

De veelgebruikte term 'febriële neutropenie' dekt daarmee onvoldoende de lading en zou op zijn minst moeten worden aangevuld met het concept 'febriële mucositis', aangezien dit de pathofysiologische achtergrond beter reflecteert.⁸

Het verminderen van mucosischade reduceert eveneens de incidentie van koorts en infecties. Een belangrijke studie door Spielberger et al. liet zien dat het gebruik van 'recombinant keratinocyte growth factor' (palifermin) de incidentie van orale mucositis bij patiënten met een SCT na conditionering met een radiotherapiebevattend schema significant verminderde. De incidentie van koorts tijdens neutropenie nam in deze studie ook significant af, met 20%, ondanks het feit dat het medicament geen invloed had op de neutropenieduur.¹³

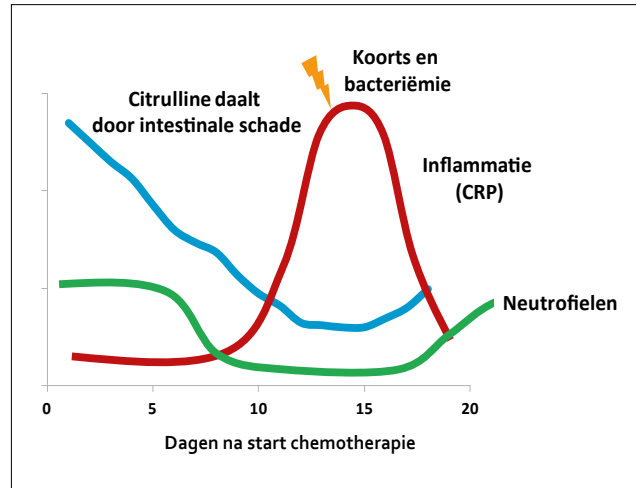
Dit concept van febriële mucositis heeft implicaties voor de zorg voor deze patiëntenpopulatie, aangezien preventie of behandeling van mucositis bijkomende complicaties zou kunnen voorkomen.

DE ROL VAN IL-1 BIJ MUCOSITIS

De pathogenese van mucositis is uitgebreid beschreven door Sonis en wordt samengevat in vijf stadia (zie *Figuur 2*, pagina 253).¹⁴ Hoewel het model oorspronkelijk is ontworpen voor orale mucositis, kan het waarschijnlijk eveneens worden gebruikt voor intestinale mucositis.¹⁵ Schade door chemotherapie leidt tot een initieel steriele inflammatoire respons op het niveau van de darm, wat leidt tot cryptcelapoptose, villusatrofie en een onderbreking in de darmbarrière. Levende micro-organismen en moleculaire onderdelen hiervan (zogenoemde 'microbe-associated molecular patterns'; MAMP's) zijn sterke induceerders van cytokine-afgifte. Een zelfde rol wordt toebedeeld aan zogenoemde 'danger-associated molecular patterns' (DAMP's), die vrijkomen uit beschadigd weefsel, zoals bij mucositis.¹⁶

Interleukine-1 (IL-1 α en IL-1 β) is een belangrijke cytokine, betrokken bij vele fysiologische processen en ziekten. De belangrijkste functie van IL-1, dat bindt aan de IL-1-receptor, is het reguleren van lokale en systemische inflammatoire processen, die bijdragen aan de beschermende immuunrespons tegen infecties. Als de productie en signaaltransductie van deze cytokines ontregeld raakt, kan dit leiden tot verergering van weefsel schade tijdens infecties en inflammatoire aandoeningen. Er zijn reeds veilige IL-1-remmers op de markt, zoals de IL-1-receptorantagonist anakinra en het anti-IL-1 β -antilichaam canakinumab. De laatste jaren is bovendien gebleken dat IL-1 een cruciale rol speelt in de beginfase en ontwikkeling van mucositis.¹⁷

In muismodellen van chemotherapie-geïnduceerde mucositis werd de rol van IL-1 bij mucositis, evenals het effect van IL-1-remming door middel van IL-1-receptorantagonisten

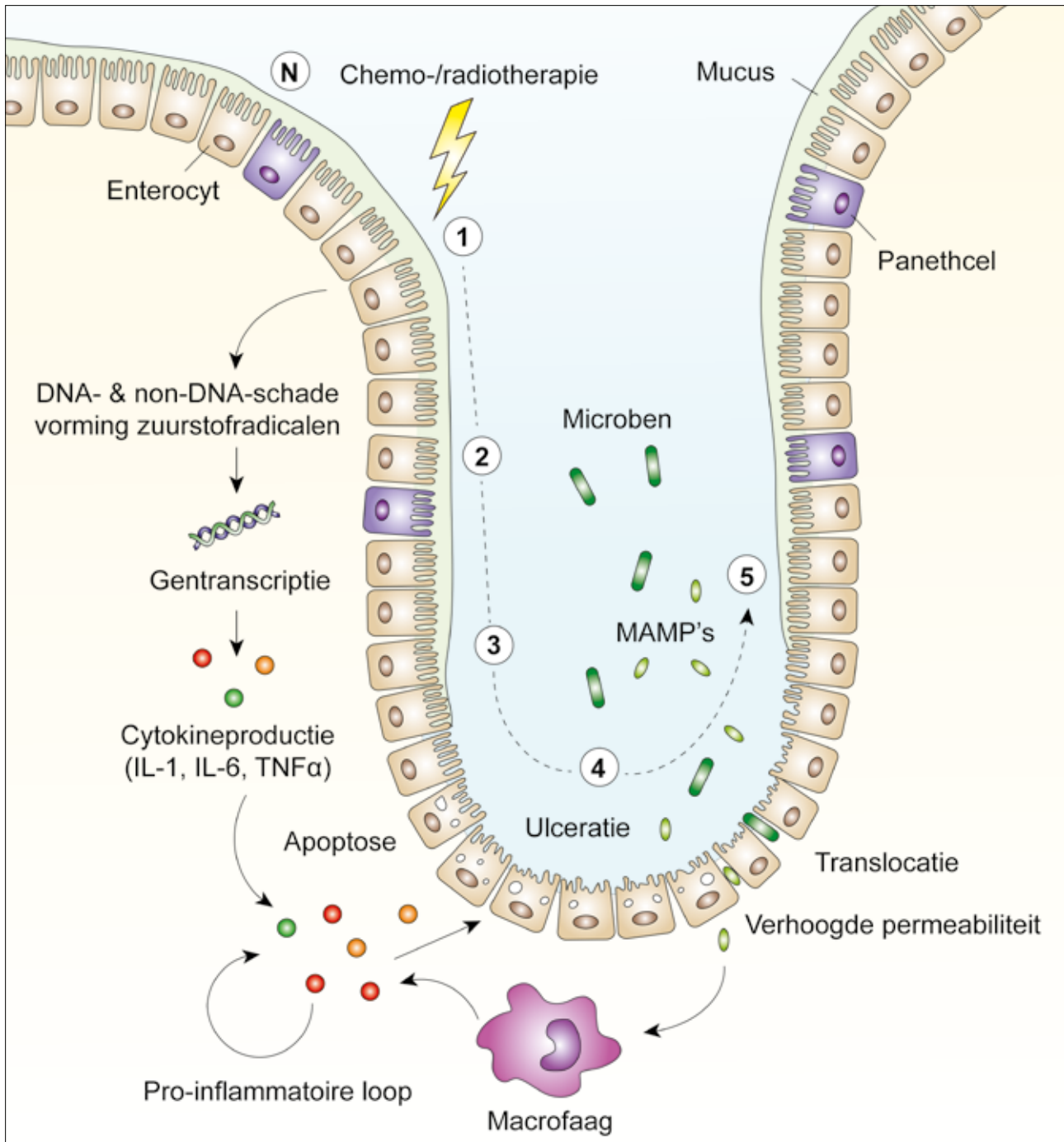


FIGUUR 1. Beloop van inflammatie en mucositis na chemotherapie. Het beloop van inflammatie (CRP, rode lijn) correleert met het optreden van intestinale mucositis (citrulline, blauwe lijn). Koorts en bacteriëmieën treden gemiddeld 12-14 dagen na het starten van chemotherapie op en vallen samen met het optreden van ernstige darmschade (citrulline <math><10 \mu\text{mol/l}</math>). Gebaseerd op: Van der Velden WJ, et al. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *Br J Haematol* 2014;167(4):441-52.

(IL-1RA) en anti-IL-1 β -antistoffen onderzocht in verschillende chemotherapeutische schema's. IL-1 β blijkt verantwoordelijk voor de toegenomen permeabiliteit van de mucosa-barrière die in een vroege fase van mucositis optreedt door dysregulatie van epitheliale 'tight junctions'.^{18,19} Deze toegenomen darmpermeabiliteit faciliteert vervolgens translocatie van micro-organismen en MAMP's, wat inflammatie verder induceert.¹⁸ Daarbij blijkt de toegenomen expressie van IL-1 β in darmweefsel een zelfde patroon in de tijd te laten zien als apoptose van epitheelcellen. Behandeling met IL-1RA resulteerde in afname van cryptcelapoptose, met histologisch verminderde darmschade en behoud van crypten en villi, en klinisch afname van diarree en gewichtsverlies.^{18,20-23} Bovendien werd geen nadelige invloed op anti-tumoreffecten van chemotherapeutica gezien en verbeterde de overleving van de behandelde muizen.²⁰⁻²² Op basis van deze gegevens lijkt IL-1 dus een veelbelovend doel voor de preventie en behandeling van mucositis en bijkomende inflammatoire complicaties.

DE ROL VAN IL-1 BIJ HEMATOLOGISCHE ZIEKTEN: HET MULTIEPEL MYELOOM

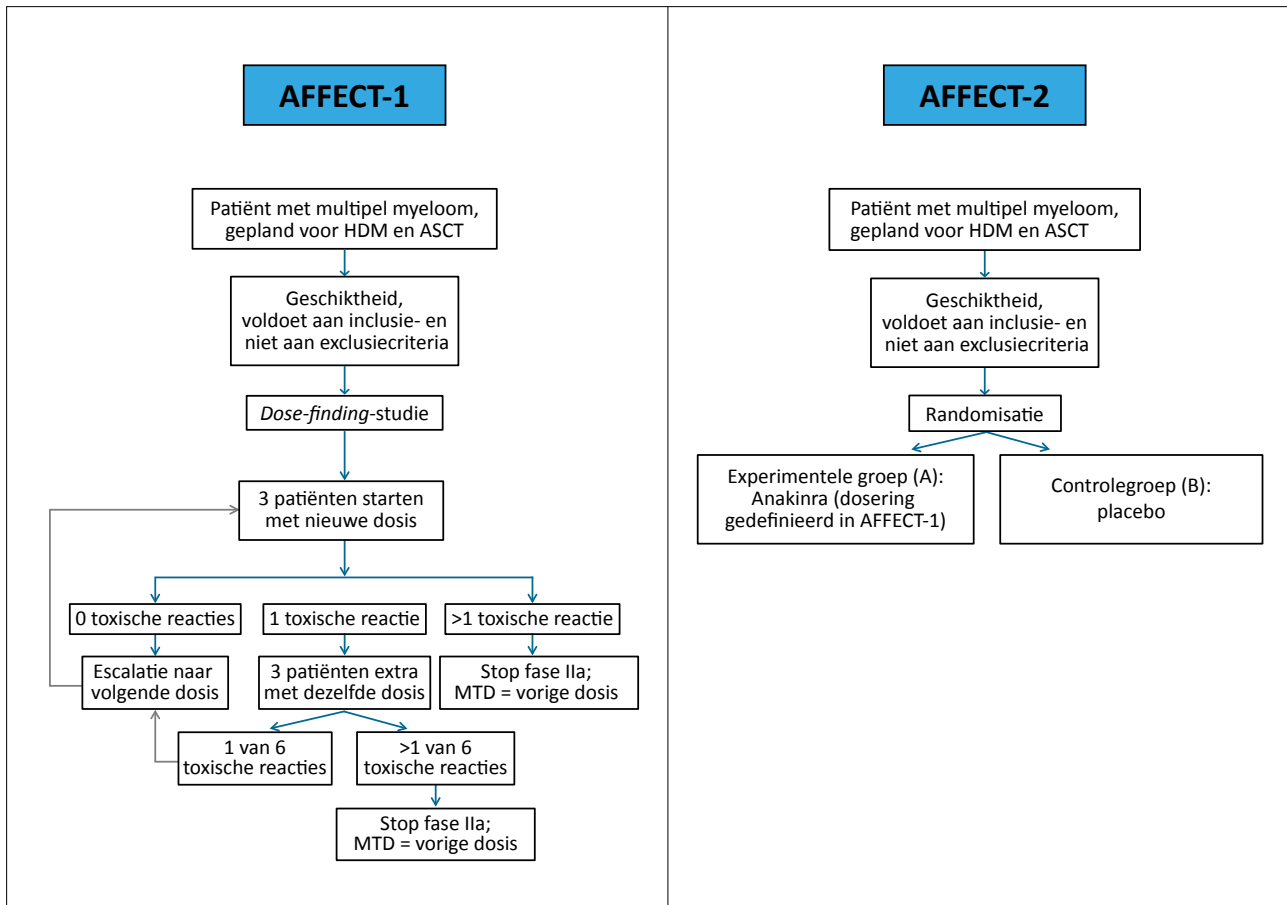
Een logische vervolgvraag is of 'targeting' van IL-1 geen nadelige effecten heeft bij patiënten met hematologische



FIGUUR 2. De rol van IL-1 in de pathogenese van mucositis. De ontwikkeling van mucositis bestaat uit vijf stadia: **(1)** DNA- en non-DNA-schade door chemo- en/of radiotherapie. **(2)** Productie van pro-inflammatoire cytokines zoals IL-1, IL-6 en TNF α , gevolgd door epitheliale celdood. **(3)** Toename van schade door positieve-feedback-loop van pro-inflammatoire cytokines. **(4)** Ulceratie en bacteriële translocatie (door verhoogde permeabiliteit met verzwakte 'tight junctions'). **(5)** Herstel en genezing. N geeft normale mucosa in de dunne darm weer. MAMP=*microbe-associated molecular pattern*. Gebaseerd op: De Mooij CEM, et al. Targeting the interleukin-1 pathway in patients with hematological disorders. *Blood* 2017;129(24):3155-64.

aandoeningen. Dit blijkt echter niet het geval te zijn, sterker nog, IL-1 blijkt een rol te spelen in de pathogenese van vele hematologische maligniteiten, waaronder lymfoproliferatieve aandoeningen, histiocytair ziekten en zelfs myeloïde aan-

doeningen.¹⁷ Tot nu toe is het meeste bewijs beschikbaar voor de rol van IL-1 in de ontwikkeling van het multipel myeloom (MM). Toegenomen signaaltransductie van zowel IL-1 als IL-6 in



FIGUUR 3. Stroomschema AFFECT-1 en AFFECT-2. HDM=hoge dosis melfalan, ASCT=autologe stamceltransplantatie, MTD='maximum tolerated dose' (maximaal getolereerde dosis).

het micromilieu van het beenmerg blijkt cruciaal te zijn in de pathogenese van MM en is tevens betrokken bij de ontwikkeling van osteolytische laesies. IL-6 functioneert als belangrijke overlevings- en proliferatiefactor voor neoplastische plasmacellen en de productie ervan wordt met name gedreven door IL-1. Bovendien neemt de expressie van IL-1 β in het beenmerg toe tijdens progressie van 'monoclonal gammopathy of undetermined significance' (MGUS) naar smeulend en symptomatisch MM. Uit zowel laboratoriumonderzoek als klinisch onderzoek blijkt dat dit proces effectief kan worden geremd met IL-1-receptorantagonisten. Een daling in 'high-sensitivity C-reactive protein', een surrogatmarker van IL-6, blijkt daarbij gecorreleerd met een klinische respons, bestaande uit partiële remissies of afwezigheid van ziekteprogressie.^{17,24}

AFFECT-STUDIE

Op basis van bevindingen uit dieronderzoek is onze hypothese dat IL-1-remming mucositis kan voorkomen of verminderen, waardoor de incidentie van koorts tijdens neutropenie en bijkomende infecties kan afnemen. Dit kan leiden

tot vermindering van het gebruik van antibiotica, verbetering van kwaliteit van leven en een afname van zorgkosten.

Om onze hypothese te testen hebben wij een tweedelige studie opgezet, de AFFECT-studie: 'Anakinra: safety and efficacy in the management of Fever during neutropenia and mucositis in patients with multiple myeloma receiving an autologous Stem Cell Transplantation after high-dose melphalan' (zie *Figuur 3*). We hebben ervoor gekozen om dit onderzoek te verrichten bij patiënten met multipel myeloom die worden behandeld met een hoge dosis melfalan (HDM) en autologe SCT, aangezien dit een vrij homogene groep betreft, waarmee wij veel (onderzoeks)ervaring hebben. Bovendien zijn er zoals genoemd geen negatieve effecten te verwachten van anakinra op de myeloombehandeling, en mogelijk zelfs positieve effecten.

Deel 1 van de studie (AFFECT-1) betreft een monocenter fase IIa 'dose-finding'-studie met klassiek 3+3 design, waarbij drie doseringen anakinra worden onderzocht. Het doel van deze studie, die recentelijk is gestart in het Radboudumc, is het bepalen van de veiligheid en maximaal getolereerde dosering anakinra (100, 200 of 300 mg). Anakinra wordt

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Koorts tijdens neutropenie en infecties blijven belangrijke problemen in de behandeling van patiënten met hematologische maligniteiten, waarvoor beperkte therapeutische mogelijkheden beschikbaar zijn.**
- 2 Het optreden van intestinale mucositis is een onafhankelijke risicofactor voor het optreden van koorts en infecties bij SCT-patiënten.**
- 3 IL-1 is een belangrijke factor bij de initiatie en progressie van chemotherapie-geïnduceerde mucositis, met een aangetoond beschermend effect van IL-1-remming in dierstudies.**
- 4 Recentelijk is het eerste klinische onderzoek naar de effecten van IL-1-remming door middel van anakinra op het optreden van mucositis en koorts tijdens neutropenie (AFFECT-studie) gestart. Na een 'dose finding'-studie zal een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie volgen.**

intraveneus toegediend van dag -2 tot en met dag +12 (waarbij dag 0 de dag van stamceltransplantatie is). Secundaire doelen van beide studies zijn onderzoek naar het microbioom, evenals naar de rol van MAMP's en DAMP's bij mucositis.

Deel 2 (AFFECT-2) betreft een multicenter fase IIb gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (RCT), waarin de dosering zoals bepaald in deel 1 zal worden gebruikt en zal worden onderzocht versus placebo, met als doel het bepalen van de effectiviteit van anakinra. Als secundair doel zal bovendien worden gekeken naar potentiële biomarkers voor MBI. Deze studie wordt gefinancierd met een subsidie van KWF Kankerbestrijding (projectnummer 11236). In deze studie zullen als centra in ieder geval het Radboudumc, het Amsterdam UMC, locatie AMC, en het UMCG participeren, maar wij zijn nog op zoek naar extra deelnemende centra. Bij interesse om als centrum deel te nemen, willen wij u vragen om contact op te nemen met de corresponderende auteur.

CONCLUSIE

Koorts tijdens neutropenie, infecties en mucositis blijven frequent voorkomende en belangrijke complicaties tijdens de behandeling van patiënten met hoge dosis chemotherapie. Desondanks zijn er momenteel weinig mogelijkheden beschikbaar ter preventie en behandeling van deze inflammatoire complicaties. Het blijkt dat mucositis een significante risicofactor is voor het optreden van koorts en infecties bij SCT-patiënten, wat heeft geleid tot het concept 'febriële mucositis'. Op basis hiervan is de verwachting dat door aanpassing van huidige behandelstrategieën, met meer nadruk op mucositis, de verstrekkende gevolgen van deze complicaties – zoals verstoring van het microbioom, ontwikkeling van

graft-versus-hostziekte, antimicrobiële resistentie en toegenomen zorgkosten – zouden kunnen worden verminderd. Gezien de betrokkenheid van IL-1 in de ontwikkeling en progressie van mucositis lijkt IL-1-remming een veelbelovende mogelijkheid om deze complicaties tegen te gaan.

REFERENTIES

1. Bodey GP, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64(2):328-40.
2. Van der Velden WJ, et al. Febrile mucositis in haematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(1):55-60.
3. Offidani M, et al. Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(10):1079-87.
4. Van Vliet MJ, et al. Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut. *Clin Infect Dis* 2009;49(2):262-70.
5. Taur Y, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2014; 124(7):1174-82.
6. Holler E, et al. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(5):640-5.
7. Elting LS, et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003;98(7):1531-9.
8. Van der Velden WJ, et al. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *Br J Haematol* 2014;167(4):441-52.
9. Van der Velden WJ, et al. Intestinal damage determines the inflammatory response and early complications in patients receiving conditioning for a stem cell transplantation. *PLoS One* 2010;5(12):e15156.

10. Blijlevens N, et al. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy - European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1519-25.
11. Herbers AH, et al. Bacteraemia coincides with low citrulline concentrations after high-dose melphalan in autologous HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(5):345-9.
12. Herbers AH, et al. Mucositis not neutropenia determines bacteremia among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2014;16(2):279-85.
13. Spielberger R, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004;351(25):2590-8.
14. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):277-84.
15. Logan RM, et al. Serum levels of NFkappaB and pro-inflammatory cytokines following administration of mucotoxic drugs. *Cancer Biol Ther* 2008;7(7):1139-45.
16. Fukata M, et al. Pathogen recognition receptors, cancer and inflammation in the gut. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9(6):680-7.
17. De Mooij CE, et al. Targeting the interleukin-1 pathway in patients with hematological disorders. *Blood* 2017;129(24):3155-64.
18. Kanarek N, et al. Critical role for IL-1beta in DNA damage-induced mucositis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(6):E702-711.
19. Al-Sadi RM, et al. IL-1beta causes an increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *J Immunol* 2007;178(7):4641-9.
20. Wang X, et al. Exogenous IL-1Ra attenuates intestinal mucositis induced by oxaliplatin and 5-fluorouracil through suppression of p53-dependent apoptosis. *Anticancer Drugs* 2015;26(1):35-45.
21. Wang X, et al. IL-1Ra selectively protects intestinal crypt epithelial cells, but not tumor cells, from chemotoxicity via p53-mediated upregulation of p21(WAF1) and p27(KIP1). *Pharmacol Res* 2014;82:21-33.
22. Wu ZQ, et al. Interleukin-1 receptor antagonist reduced apoptosis and attenuated intestinal mucositis in a 5-fluorouracil chemotherapy model in mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68(1):87-96.
23. Arifa RD, et al. Inflammasome activation is reactive oxygen species dependent and mediates irinotecan-induced mucositis through IL-1beta and IL-18 in mice. *Am J Pathol* 2014;184(7):2023-34.
24. Lust JA, et al. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1{beta}-induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(2):114-22.

ONTVANGEN 7 MEI 2018, GEACCEPTEERD 26 JUNI 2018.