

# Bijwerkingen

J.J. de Langen-Wouterse en A.M.H. Bijl

## Bijwerkingen van TNF $\alpha$ -remmers

# Gevolgen op korte termijn relatief gering

TNF $\alpha$ -remmers geven onder meer een risico op infecties, ook ernstige, al is de incidentie niet hoger dan bij gebruik van andere DMARD's bij reumatoïde artritis. Ook reactivatie van tuberculose wordt gezien; om dit te voorkomen wordt screening op (latente) tuberculose aanbevolen. Al met al lijken de bijwerkingen van TNF $\alpha$ -remmers tot nu toe relatief gering. Over de langere termijn valt nog geen uitspraak te doen.

In de afgelopen jaren zijn een aantal nieuwe, biologische geneesmiddelen voor de behandeling van reumatoïde artritis (RA) op de markt gekomen, waaronder remmers van tumornecrosefactor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). TNF $\alpha$  is een pro-inflammatoir cytokine dat wordt gesynthetiseerd tijdens infecties en ontstekingen. De concentratie van TNF $\alpha$  en andere mediators is verhoogd in de gewrichtsvloeistof van patiënten met RA en gaat samen met een verhoogde ziekteactiviteit [1]. Een van de hypothesen voor het effect van TNF $\alpha$ -remmers is gebaseerd op remming van de pro-inflammatoire werking van TNF $\alpha$  [2]. Een andere mogelijkheid is dat TNF $\alpha$ -remmers apoptose veroorzaken van TNF $\alpha$ -presenterende immunologische cellen [3, 4].

Etanercept, infliximab en adalimumab zijn de drie in Nederland beschikbare TNF $\alpha$ -remmers. Ze worden gebruikt bij de behandeling van RA en van artritis psoriatica. Daarnaast zijn infliximab en etanercept geregistreerd voor de behandeling van spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) en voor psoriasis. Etanercept is bovendien geregistreerd voor juveniele idiopathische artritis en infliximab voor de ziekte van Crohn en voor colitis ulcerosa [5-7].

Etanercept en adalimumab worden subcutaan toegediend, infliximab per infusie. De aanbevolen dosering van infliximab bij RA is 3 mg/kg gedurende twee

uur, gevolgd door dezelfde behandeling twee en zes weken na de eerste infusie, daarna om de acht weken. Bij de andere aandoeningen is dit 5 mg/kg. De dosering van etanercept is 25 mg tweemaal per week, eventueel 50 mg eenmaal per week. De aanbevolen dosering van adalimumab is 40 mg eenmaal per twee weken. Gebruik van methotrexaat wordt voortgezet bij gebruik van adalimumab en infliximab.

### Bijwerkingen in de literatuur

Frequent optredende bijwerkingen van TNF $\alpha$ -remmers zijn reacties op de toedieningsplaats, flushes, hoofdpijn, (draai)duizeligheid, gastro-intestinale bijwerkingen, huidaandoeningen en leverfunctiestoornissen [8]. Minder frequent optredende vermeende bijwerkingen die in de literatuur worden beschreven, zijn maligniteiten, hartfalen, immunologische reacties en demyeliniserende afwijkingen, zoals multipale sclerose en neuritis optica [9].

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van een aantal van de belangrijkste (ernstige) bijwerkingen die in de literatuur beschreven zijn. Vervolgens wordt besproken welke van deze bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zijn gemeld.

#### REACTIES OP DE TOEDIENINGSPLAATS

Acute reacties op de injectieplaats bij etanercept en adalimumab worden geken-

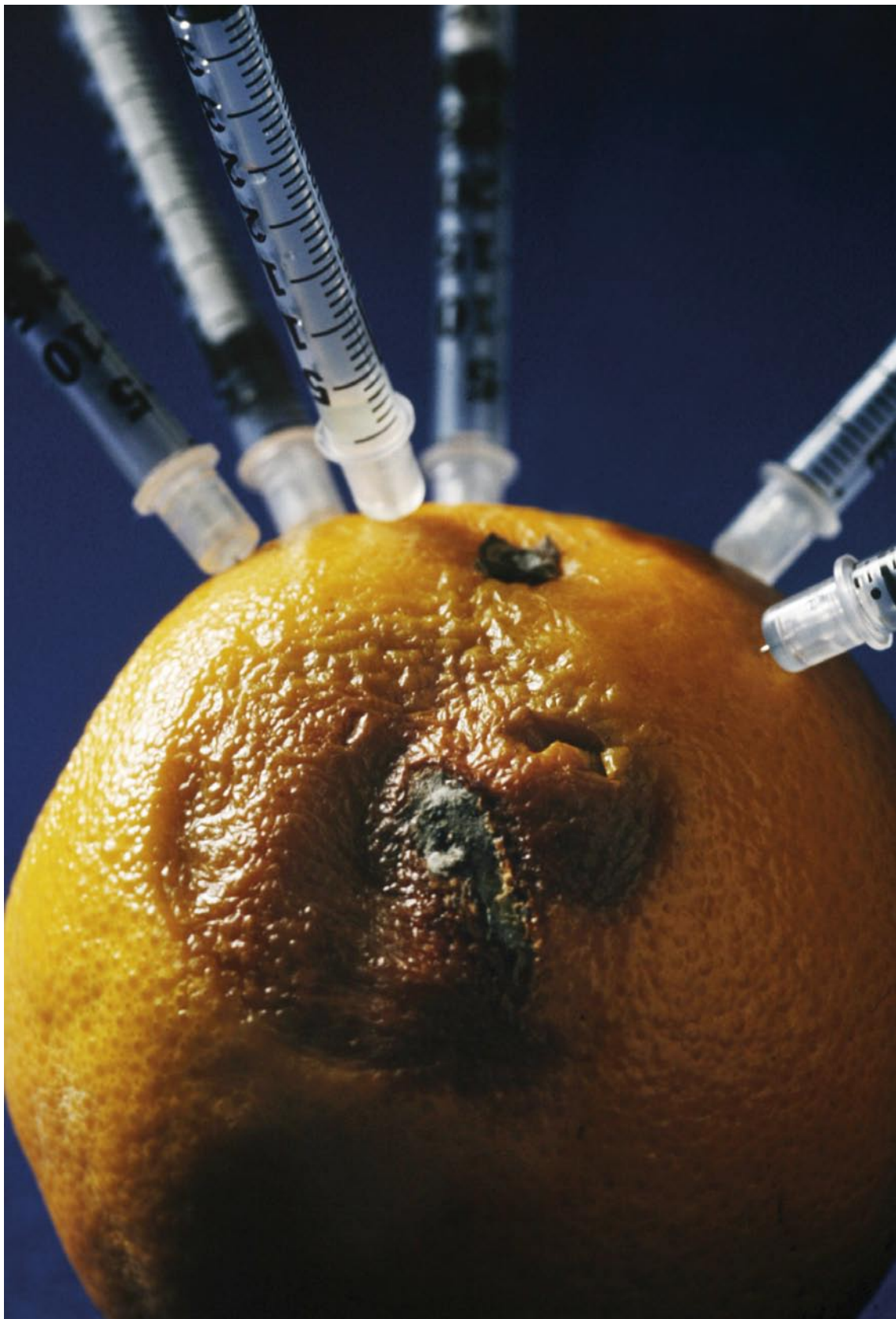
merkt door erytheem, zwelling en jeuk. Deze klachten treden vooral op in de eerste behandelmaand en duren gemiddeld enkele dagen. Acute infusiereacties na gebruik van infliximab kunnen binnen enkele seconden optreden, maar ook nog na enkele uren. Symptomen zijn onder andere koorts, hoofdpijn, huidreacties en cardiopulmonale reacties [8].

#### BACTERIËLE INFECTIES

Alle TNF $\alpha$ -remmers worden in verband gebracht met een toegenomen risico op bacteriële infecties. In de meeste gevallen zijn deze infecties mild van aard. De klachten verdwijnen veelal na behandeling met antibiotica en/of het tijdelijk stoppen van de TNF $\alpha$ -remmer. De meest voorkomende infecties zijn urineweginfecties en luchtweginfecties. Ook ernstiger infecties kunnen voorkomen; niet aangetoond is echter dat de frequentie hoger is dan bij RA-patiënten die behandeld worden met andere DMARD's. In geval van een ernstige infectie, leidend tot ziekenhuisopname of tot parenterale antibiotica, moet de TNF $\alpha$ -remmer gestaakt worden [9].

#### TUBERCULOSE

Een ernstige bacteriële infectie als bijwerking van TNF $\alpha$ -remmers is tuberculose. Reactivering van latente (inactieve) tuberculose door deze middelen is beschreven. In diermodellen is aangetoond dat TNF $\alpha$  een belangrijke rol speelt bij de



immuunrespons op tuberculose. Studies hebben aangetoond dat antilichamen tegen  $TNF\alpha$  latente tuberculose kunnen reacteren [9]. Mogelijk is  $TNF\alpha$  verantwoordelijk voor het ontstaan van enkele klinische symptomen van tuberculose, zoals gewichtsverlies, nachtzweeten en granuloomvorming [10, 11].

De jaarlijkse incidentie van tuberculose

in Europa is voor infliximab 150 gevallen per 100.000 gebruikers, voor etanercept is dit 24 gevallen per 100.000 gebruikers. De achtergrondincidentie voor tuberculose bij RA-patiënten is 20 per 100.000 patiënten [9].

Een studie onder 70 RA-patiënten die infliximab gebruikten, liet zien dat bij 56 % van de patiënten met tuberculose sprake

was van extrapulmonale tuberculose. 79 % van de patiënten gebruikte tevens andere immunosuppressieve medicatie (corticosteroiden, methotrexaat, azathioprine of ciclosporine). De latentietijd varieerde van 1 tot 52 weken, met een gemiddelde van 12 weken [10].

Het werkingsmechanisme van  $TNF\alpha$ -remmers bij tuberculose is groten- ➔

deels onbekend. Wel is bekend dat TNF $\alpha$  een belangrijke rol speelt bij het reguleren van de apoptose van macrofagen bij het bestrijden van een bacteriële infectie [9]. Gebruik van TNF $\alpha$ -remmers remt deze apoptose.

Om reactivering van tuberculose te voorkomen, wordt aanbevolen patiënten voor aanvang van behandeling met TNF $\alpha$ -remmers te screenen op (latente) tuberculose met een tuberculinetest (Mantoux) en een thoraxfoto [12].

#### ANDERE INFECTIES

Behalve bacteriële infecties komen als bijwerking ook virale en schimmelinfecties voor, zoals aspergillose en hepatitis C [9]. De incidentie is in de meeste gevallen erg laag [13].

#### LYMFOMEN

Op dit moment is niet duidelijk of TNF $\alpha$ -remmers de ontwikkeling van lymfomen kunnen induceren. Enerzijds hebben RA-patiënten een verhoogd risico op lymfomen, in het bijzonder op non-

Hodgkin-lymfoom [9]. Anderzijds kan gebruik van immunosuppressiva ook bijdragen aan het optreden van lymfoproliferatieve aandoeningen. De meeste patiënten hebben al een (lange) voorgeschiedenis van gebruik van immunosuppressieve geneesmiddelen. Het vaststellen van een causale relatie tussen het ontstaan van de lymfoproliferatieve aandoening en het gebruik van TNF $\alpha$ -remmers is hierdoor lastig.

Baecklund e.a. bestudeerden diverse RA-patiënten met lymfomen na gebruik van TNF $\alpha$ -remmers. Het bleek dat de lymfomen bij een groot deel van de patiënten een diffuus grootcellig B-cel-lymfoom betroffen, een subtype van het non-Hodgkin-lymfoom. De onderzochte patiënten gebruikten nauwelijks of geen immunosuppressiva [14].

Brown e.a. beschreven 26 patiënten met lymfoproliferatieve afwijkingen na behandeling met etanercept (n = 18) en infliximab (n = 8). De incidentie voor het ontwikkelen van een lymfoom onder gebruikers van infliximab was 6,6 per

100.000 gebruikers en voor etanercept 19 per 100.000 [15]. In 81% van deze gevallen betrof de aandoening een non-Hodgkin-lymfoom. De tijd tussen het starten van de behandeling met etanercept of infliximab en het moment waarop de lymfomen zich openbaarden was zeer kort: gemiddeld acht weken. In twee gevallen leidde staken van de behandeling tot regressie van de aandoening [15].

#### HARTFALEN

Er zijn aanwijzingen dat de concentratie TNF $\alpha$  in de circulatie verhoogd is bij patiënten die lijden aan hartfalen. TNF $\alpha$  zou progressie van de aandoening veroorzaken door een direct toxisch effect op het hartweefsel. Een toegenomen serumspiegel van TNF $\alpha$  is gecorreleerd met een verslechtering van hartfalen, een toegenomen aantal ziekenhuisopnamen als gevolg van hartfalen en een toegenomen sterfte [16]. Andere (preklinische) studies lieten aanvankelijk incidenteel een positief effect van TNF $\alpha$ -remmers op hartfalen zien [17]. Een aantal andere, recentere studies en ge-

Tabel 1

#### Aantal gemelde bijwerkingen van immunosuppressiva per orgaansysteem

Orgaansysteem	TNF $\alpha$ -remmers	Methotrexaat	Azathioprine	(Methyl)prednis(ol)on
Bloed en lymfatisch systeem	35	26	23	20
Hart	71	18	4	26
Congenitaal en aangeboren	0	0	2	0
Oor	2	8	1	4
Endocrien	5	0	2	1
Oog	35	11	3	29
Maagdarmkanaal	76	36	51	88
Algemeen en reacties op toedieningsplaats	166	37	55	79
Lever en gal	6	6	20	4
Immuunsysteem	23	3	3	8
Infecties en infestaties	227	37	24	135
Ongelukken, vergiftiging en procedurele complicaties	8	4	2	7
Laboratoriumafwijkingen	69	16	12	21
Metabool	14	2	1	19
Spier- en skeletstelsel	47	9	8	31
Maligniteiten	69	18	14	12
Centraal zenuwstelsel	88	52	30	74
Aandoeningen in de zwangerschap	3	1	1	1
Psychiatrisch	10	18	8	26
Nier en urinewegen	14	5	7	25
Geslachtsorganen en borsten	5	6	2	7
Longen en luchtwegen	86	29	8	25
Huid en onderhuid	76	53	36	91
Chirurgische en medische procedures	4	0	5	8
Vasculair	62	7	4	31
Niet classificeerbaar	2	0	1	0
Totaal	1203	402	327	772

Tabel 2

## Aantal en percentage van een selectie van gemelde bijwerkingen op immunosuppressiva

Aandoening	TNF $\alpha$ -remmers	Methotrexaat	Azathioprine	(Methyl)prednis(ol)on
Infecties en infestaties	227 (18,9 %)	37 (9,2 %)	24 (7,3 %)	135 (17,5 %)
Maligniteiten	69 (5,7 %)	18 (4,5 %)	14 (4,3 %)	12 (1,6 %)
Tuberculose	30 (2,5 %)	3 (0,7 %)	0	3 (0,4 %)
Bijwerkingen op injectieplaats	11 (0,9 %)	1 (0,2 %)	0	0
Hartfalen	7 (0,6 %)	2 (0,5 %)	0	2 (0,3 %)
Multipale sclerose of demyelinisatie	4 (0,3 %)	0	0	1 (0,1 %)
Neuritis optica	4 (0,3 %)	0	0	0

vens uit de postmarketing-geneesmiddelbewaking lieten juist het tegenovergestelde effect zien, namelijk een verslechtering van hartfalen [18].

## IMMUNOLOGISCHE REACTIES

Gebruik van TNF $\alpha$ -remmers is geassocieerd met de vorming van antilichamen tegen dit geneesmiddel. Gemiddeld 10 % van de RA-patiënten die infliximab gebruiken, ontwikkelt antilichamen. De aanwezigheid van dergelijke antilichamen wordt in verband gebracht met een toegenomen kans op infusiereacties binnen twee uur na toediening. Een studie bij 150 gebruikers liet zien dat bij 11 % van de patiënten met antilichamenvorming een infusiereactie optrad, tegen 3 % van de patiënten zonder antilichamen [9].

## DEMYELINISATIE

TNF $\alpha$ -remmers worden in zeldzame gevallen geassocieerd met demyeliniserende aandoeningen, waaronder multipale sclerose. Het mechanisme van dit mogelijke effect is nog onbekend [9].

## Meldingen in Lareb-databank

Op 25 juli 2006 bevatte de databank van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb 1203 bijwerkingen (uit 570 meldingen) van TNF $\alpha$ -remmers (tabel 1). Een overzicht van de bij Lareb gemelde mogelijke bijwerkingen zoals hierboven beschreven, staat in tabel 2. Infecties zijn relatief de meest gemelde bijwerkingen (18,9 %). Dit is beduidend hoger dan bij methotrexaat en azathioprine. Van de gemelde infecties betroffen 30 meldingen (2,5 %) tuberculose, eveneens een beduidend hoger percentage dan bij de andere

onderzochte immunosuppressiva.

Het relatieve percentage meldingen van maligniteiten is hoger bij gebruik van TNF $\alpha$ -remmers dan bij methotrexaat, azathioprine en prednison of (methyl)prednisolon. Maligniteiten zijn 69 keer (5,7 %) gemeld als vermoede bijwerking van TNF $\alpha$ -remmers. Hiervan betreffen 6 meldingen een non-Hodgkin-lymfoom, 1 melding de ziekte van Hodgkin en 3 meldingen een niet nader gespecificeerd lymfoom.

Bijwerkingen op de injectieplaats werden relatief weinig gemeld, zowel voor TNF $\alpha$ -remmers als voor de andere immunosuppressiva; hetzelfde geldt voor demyeliniserende processen als multipale sclerose en neuritis optica.

## Beschouwing en conclusie

De analyse van de Lareb-databank laat zien dat bij Lareb dezelfde typen bijwerkingen worden gemeld als in de literatuur worden beschreven. Infecties zijn, zoals verwacht, de frequentst gemelde bijwerkingen voor alle immunosuppressiva. Het percentage van deze meldingen ligt het hoogst voor TNF $\alpha$ -remmers (18,9 %). Het aantal meldingen van bijwerkingen op de injectie- of infusieplaats is klein. Dit komt waarschijnlijk doordat deze beelden bij de beroepsgroep zo bekend zijn dat men deze niet als bijwerking meldt. Ook de aantallen meldingen van hartfalen en demyeliniserende effecten zijn klein. In het geval van hartfalen hangt dit mogelijk samen met de rol van additionele factoren bij dit ziektebeeld, zoals hypertensie en eerder doorge maakte infarcten, waardoor hartfalen als mogelijke bijwerking van TNF $\alpha$ -remmers

in de dagelijkse praktijk niet altijd wordt herkend.

Wanneer de TNF $\alpha$ -remmers worden vergeleken met andere immunosuppressiva, valt wel op dat het percentage meldingen van maligniteiten bij TNF $\alpha$ -remmers aanzienlijk hoger is dan bij de andere immunosuppressiva. De genoemde betrokkenheid van het cytokine TNF $\alpha$  bij tumorontwikkeling is hiervoor een mogelijke verklaring. Andere factoren, zoals het onderliggend ziektebeeld, kunnen echter niet worden uitgesloten. Daarnaast kan er sprake zijn van *reporting bias*, doordat de behandelaar bij gebruik van TNF $\alpha$ -remmers alerter is op maligniteiten.

Verder valt op dat reactivering van tuberculose relatief vaak wordt gemeld in vergelijking met de andere immunosuppressiva. Hieraan ligt mogelijk een verhoogde gevoeligheid voor (reactivering van) tuberculose bij een afgenomen TNF $\alpha$ -activiteit ten grondslag. Voordat gestart wordt met TNF $\alpha$ -remmers wordt dan ook sterk aanbevolen de patiënt te screenen op (latente) tuberculose ●

## VERANTWOORDING

J.J. de Langen-Wouterse, apotheker; A.M.H. Bijl, internist-allergoloog, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

## LITERATUUR

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op [pw.nl](http://pw.nl).

**L**areb

De rubriek *Bijwerkingen* wordt geschreven in samenwerking met het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb en zal terugkomen in elke Special met een farmacotherapeutisch onderwerp. U weet na het lezen wat u een patiënt kunt adviseren wanneer die last heeft van de besproken bijwerking. Het Lareb is afhankelijk van meldingen en roept de apothekers op deze veel te blijven insturen. Dit kan via de website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## LITERATUUR

- 1 Hopkins SJ, Meager A. Cytokines in synovial fluid: II. The presence of tumour necrosis factor and interferon. *Clin Exp Immunol.* 1988;73(1):88-92.
- 2 Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(9):1552-63.
- 3 ten Hove T, van Montrants C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJH. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut.* 2002;50:206-11.
- 4 Lügering A, Schmidt M, Lügering N, et al. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology.* 2001;121:1145-57.
- 5 Enbrel European Public Assessment Report. (version date 3-2-2005) <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/enbrel/enbrel.htm>.
- 6 Humira European Public Assessment Report. (version date 2005) <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/humira/humira.htm>.
- 7 Remicade European Public Assessment Report. (version date 13-8-2004) <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/remicade/remicade.htm>.
- 8 Informatorium Medicamentorum 2006. Den Haag: WINAp/KNMP; 2006.
- 9 Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists. *Drug Saf.* 2004;27(5):307-24.
- 10 Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345(15):1098-104.
- 11 Diemont WL. Infliximab: zorgen om toepassing van aanbevelingen voor screening op tuberculose. *Geneesmiddelenbulletin.* 2005;39(7):81-2.
- 12 Jacobs JWG. Richtlijnen overig: tuberculose en TNF- $\alpha$ -blokkerende therapie. *Ned Tijdschr Reumatol.* 2004;4:32-4.
- 13 Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, et al. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):319-24.
- 14 Baecklund E, Sundstrom C, Ekbohm A. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B cell lymphoma. *Arthritis Rheum.* 2003;(48):1543-50.
- 15 Brown L, Greene MH, Gershon SK, et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development. Twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum.* 2002;46(12):3151-8.
- 16 Seta Y, Shan K, Bozkurt B, et al. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail.* 1996;2(3):243-9.
- 17 Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, et al. Safety and efficacy of soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 1999;99(25):3224-6.
- 18 Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003;138(10):807-11.