
Gevaren van TNF- α remmende therapie

Tumor necrosefactor alfa (TNF- α) remmende middelen worden steeds meer voorgeschreven. Het gebruik ervan is echter niet zonder gevaar. Degenen die er mee behandeld worden zijn gevoeliger voor infecties; vooral tuberculose kan een bedreiging vormen en juiste maatregelen zijn daarom essentieel.

DOOR: DR. MARLEEN BAKKER, LONGARTS

Therapie met TNF- α remmers heeft voor de patiënten met chronische inflammatoire en auto-immuunaandoeningen, zoals de ziekte van Crohn, reumatoïde artritis en sarcoidose die daarvoor in aanmerking komen, forse afname van klachten en een duidelijke verbetering van kwaliteit van leven gebracht. Deze middelen worden steeds meer voorgeschreven door reumatologen, maag, darm en leverartsen, dermatologen, oogartsen en longartsen. De keerzijde is een toegenomen gevoeligheid voor infecties, speciaal voor tuberculose waarvan het beloop onder TNF- α remmende therapie zeer agressief kan zijn. Van groot belang is daarom screening op en behandeling van (latente) tuberculose voorafgaand aan start van deze behandeling, en kennis van de presentatie en behandeling van tuberculose onder TNF- α remmende therapie. TNF- α speelt een centrale rol bij het vormen en in stand houden van granulomen. Een intacte immuniteit zorgt er voor dat na een infectie met *M. tuberculosis* de bacterie kan worden afgekapseld in een granulomateuze laesie, waarbij T-lymfocyten en hun cytokines, waaronder TNF- α , een belangrijke rol spelen.

Ook voor het in stand houden van de integriteit van deze granulomen is TNF- α nodig. Bij het remmen van TNF- α kunnen deze granulomen uiteen vallen waarbij levende tuberculose bacteriën vrijkomen en tot replicatie en ziekte kunnen leiden. Daarnaast is TNF- α van belang om bij actieve tuberculose de ziekteprocessen te beperken door het vormen van granulomen.

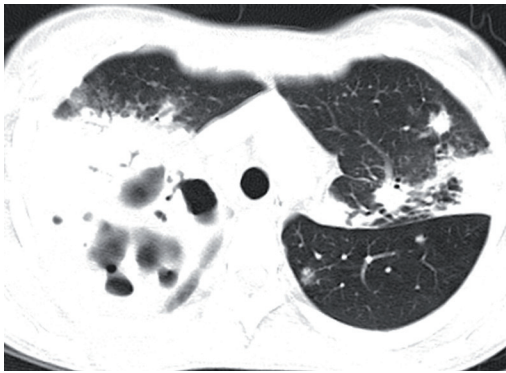
Voorbeeld uit de praktijk (A)

Een 24-jarige vrouw, geboren in Nederland, wordt in maart 2006 door de huisarts naar een internist van een algemeen ziekenhuis verwezen vanwege algemene malaise, buikpijn, gewichtsverlies (8 kg in de 6 weken voor doorverwijzing) en koorts. De internist vindt tijdens endoscopie ulceraties in zowel de dunne als de dikke darm. De bipten van het ileum tonen dat er sprake is van een necrotiserende granulomateuze ontsteking, passend bij de ziekte van Crohn. Behandeling met achtereenvolgens hoge dosis prednisolon, mesalazine en azathioprine geven na 6 weken therapie geen verbetering, waarop besloten wordt te starten met met het TNF- α remmend geneesmiddel infliximab. Vooraf aan de anti-TNF- α therapie is de tuberculinehuidtest (THT) negatief; een thoraxfoto wordt niet gemaakt.



Dr. Marleen Bakker is sinds 2002 werkzaam in het Erasmus MC te Rotterdam als longarts met aandachtsgebied infectieziekten. Haar opleiding tot longarts volgde ze in Groningen, alwaar ze ook promoveerde. Ze is lid van de commissie tuberculose van de NVALT, schreef mee aan het NVALT Statement Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie en de (revisie van de) richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose. Ze is mede-organisator van de jaarlijkse Masterclass Tuberculose + nascholing, en van de jaarlijkse Nederlandstalige Tuberculose Diagnostiek Dagen. In 2013 werd ze in de Mednet verkiezing verkozen tot toparts onder de longartsen. email: m.bakker.1@erasmusmc.nl.

Vanwege hoestklachten wordt een week na het starten van de infliximab wel een thoraxfoto gemaakt die uitgebreide holtevorming in beide longtoppen laat zien. Later werd dit op een HRCT bevestigd.



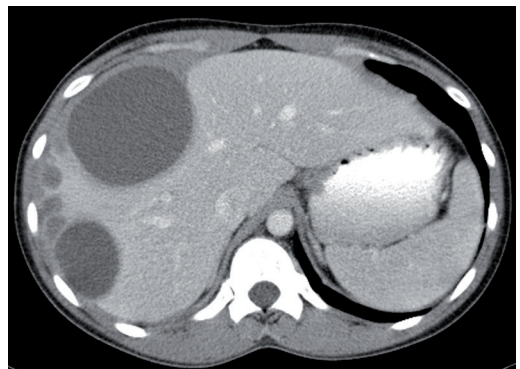
Figuur 1. HRCT met daarop forse consolidaties en holtevorming, tevens infiltratieve afwijkingen.

De Ziehl-Neelsen (ZN) kleuring van het sputum is sterk positief en behandeling wordt gestart met isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol; de infliximab wordt gestaakt. Onder deze behandeling wordt patiënte echter steeds zieker. Zij heeft hoge koorts en verder gewichtsverlies; in totaal valt ze 15 kg af. In samenspraak met de GGD wordt besloten patiënte over te plaatsen naar het Erasmus MC. Revisie van de darmbiopsen met aanvullende (ZN-)kleuring toont zuurvaste staven in het biopt aan, waarmee de diagnose ileitis tuberculosa gesteld wordt.

De klinische conditie van patiënte verslechtert snel in het Erasmus MC. De resultaten van sputumkweek en gevoeligheidstesten tonen ondertussen aan dat het om een normaal gevoelige *Mycobacterium tuberculosis* stam

gaat. Binnen een week na overname wordt patiënte septicus en is de buik geprikkeld. Spoedlaparotomie volgt waarbij een darmperforatie wordt gevonden; het ileocaecale segment wordt verwijderd en een eindstandig stoma wordt aangelegd. Patiënte verblijft daarna langdurig op de intensive care afdeling, intraveneuze behandeling met tuberculostatica wordt gestart.

Eind september 2006, na 3½ maand behandeling in het academisch ziekenhuis, is haar klinische toestand dusdanig verbeterd dat zij wordt overgeplaatst naar het tuberculosecentrum Beatrixoord voor verdere behandeling en herstel. Ook daar is het beloop niet ongecompliceerd. Patiënte ontwikkelt uitgebreide intra-abdominale en intrahepatische abscessen, die geduid worden als immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS) en goed reageren op hoge dosis prednisolon. De isoniazide kan na enige tijd oraal worden gegeven, maar de rifampicine moet ook daar parenteraal worden toegediend vanwege inadequate bloedspiegels bij orale therapie.



Figuur 2. Computer Tomografie (CT) scan abdomen met multiple leverabscessen.

In januari 2007 volgt pas ontslag uit het tuberculose-centrum en wordt de tbc-behandeling nog een half jaar ambulant voortgezet. Ook na het staken van de tbc-medicatie wordt de prednisolon nog een jaar voortgezet, omdat bij verlaging van de prednisolon vergrote klieren in de hals ontstaan; een reactie eveneens geduid als uiting van IRIS. In een verwijderde halsklier wordt een uitgebreide centraal verkazende granulomateuze ontsteking gezien met zuurvaste staven. De kweken voor *M. tuberculosis* zijn beide keren negatief.



Figuur 3. Vergrote lymfklieren in de hals.

In april 2009, drie jaar na de start van infliximab, wordt bij punctie van een groot leverabces 800 ml pus verkregen. De thoraxfoto toont toename van de longafwijkingen; patiënte wordt twee weken in isolatie verpleegd. Het onderzoek van zowel het sputum als de pus is auramine positief, maar alle kweken zijn ook nu negatief, zodat ook dit beeld past bij IRIS. Twee maanden later wordt het stoma succesvol opgeheven. Ook in 2010 worden nog grote leverabcessen gedraineerd. Als patiënte later dat jaar zwanger is, vindt echografische controle plaats van de abcessen, die bij het vorderen van de zwangerschap afnemen. Patiënte bevalt van een gezonde dochter in 2011.

In juli 2013 wordt een MRI gemaakt van het abdomen waarbij nog steeds uitgebreide abcessen aanwezig zijn.

Ook nu is het beleid afwachtend zonder verdere diagnostische of therapeutische acties. In mei 2014 wordt op verzoek van patiënte nog overgegaan tot correctie van een ontsierend litteken waar eerder het stoma heeft gezeten. Deze operatie verloopt probleemloos, en is voorlopig de laatste interventie in een dramatisch ziektebeloop.

Voorbeeld uit de praktijk (B)

Een 63-jarige vrouw afkomstig uit Marokko is sinds 2012 bekend met zowel pulmonale sarcoidose als neurosarcoidose. Verder is ze bekend met diabetes mellitus en heeft ze een onbloedig CVA doorgemaakt. Direct na het stellen van de diagnose sarcoidose middels een longbiopt start patiënte met methotrexaat in combinatie met corticosteroiden. Ondanks deze therapie gaat ze neurologisch geleidelijk achteruit. Ze wordt verwezen naar de afdeling neurologie van een academisch ziekenhuis. Daar wordt op grond van de neurologische kliniek direct gestart met een hoge dosis dexamethason (4 x 4 mg per dag). Een thoraxfoto toont geen voor tuberculose verdachte afwijkingen. Tijdens de hoge dosering dexamethason wordt een Quantiferontest afgenomen, die blijkt negatief (0.08 IU/ml). Er wordt geconcludeerd dat patiënte geen latente of actieve tuberculose heeft. Dan wordt besloten te starten met infliximab en de dexamethason geleidelijk af te bouwen. Patiënte wordt overgeplaatst naar een verpleeghuis, waar vanuit ze poliklinisch met infliximab start. Vier weken na de tweede gift wordt ze opnieuw ingestuurd, omdat ze sinds één dag acuut ziek is. Op de spoedeisende hulp blijkt ze septisch te zijn zonder evident focus. Ze wordt opgenomen op de intensive care en er wordt direct gestart met breedspectrum antibiotica. Bloedkweken en kweken van haar port à cath tonen groei van *S. Aureus* en *Enterobacter cloacae*. Patiënte herstelt in eerste instantie, maar na één week verslechtert ze opnieuw. De röntgenfoto en HRCT van de thorax laten nieuwe consolidaties zien. Kweken zijn in eerste instantie

negatief. Ondanks zeer uitgebreid antibiotisch beleid verslechtert haar klinisch toestand, en wordt uiteindelijk in goede samenspraak met de familie de behandeling gestaakt. Ze overlijdt ten gevolge van een sepsis. Een maand na overlijden meldt het micro-biologisch laboratorium een positieve kweek van *M. tuberculosis* van het bronchusspoelvocht. De familie en de GGD wordt hierover door de hoofdbehandelaar in kennis gesteld.

Toepassing TNF- α remmende middelen

In de tien jaar dat TNF- α remmende geneesmiddelen op de Nederlandse markt zijn, hebben deze middelen voor heel veel patiënten met aandoeningen als de ziekte van Crohn, reumatoïde artritis en sarcoïdose het ziektebeloop zeer gunstig beïnvloed. In de afgelopen jaren is het aantal TNF- α remmende geneesmiddelen dat op de markt is gekomen toegenomen, maar is ook het indicatiegebied steeds uitgebreid. Dat heeft geresulteerd in een nog steeds groeiend aantal patiënten dat deze middelen krijgt toegediend. Vanaf het moment dat TNF- α remmers geïntroduceerd werden, werd ook al snel duidelijk dat deze geneesmiddelen een groot risico geven op infecties, met name op activering van tuberculose na (oude) besmetting. Hierbij kan tuberculose onder TNF- α remmende geneesmiddelen een zeer gecompliceerd en potentieel fataal beloop hebben als de diagnose onder TNF- α remmers niet tijdig gesteld wordt, zie ook casus A.¹⁻⁴

Infectie preventie

Preventie van infecties in het algemeen en tuberculose in het bijzonder bij de groep TNF- α remmende middelen gebruikers is een belangrijke uitdaging voor klinisch werkzame (long)specialisten. In 2003 verscheen de richtlijn 'Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie' waarvan de inhoud was afgestemd met de beroepsverenigingen van voorschrijvers van deze middelen. De

richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) 'Goed en Verantwoord Gebruik van Biologicals' refereert nog aan deze richtlijn die nu, ruim 10 jaar later, duidelijk verouderd is. Recent is een herzien advies uitgekomen in de vorm van het Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) Statement 'Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie' uitgekomen, geaccordeerd door het Bestuur van de NVALT en de NVALT commissie Tuberculose.⁵ Streven is dit NVALT Statement uit te werken tot een officiële en door zoveel mogelijk beroepsgroepen gedragen richtlijn.

Tuberculose preventie

Voorkomen van actieve tuberculose onder behandeling met TNF- α remmende middelen vraagt om zorgvuldige work-up van de patiënt vóór start van de behandeling. Deze work-up voorafgaand aan deze behandeling moet ten eerste bestaan uit een zorgvuldige anamnese (inclusief risico-inschatting op basis van land van herkomst en zorgvuldige reisanamnese, eventuele bekende tuberculose contacten, eerdere uitslagen van tuberculose testen etc.). Daarnaast wordt in de richtlijn geadviseerd om 2 testen te verrichten om met maximale sensitiviteit een tb-besmetting aan te tonen: zowel de tuberculinehuidtest (THT) als een interferon gamma release assay (IGRA): de Quantiferon test of de T-spot. TB. De THT lijkt daarbij een betere sensitiviteit te hebben voor oudere infecties, terwijl de IGRAs een betere sensitiviteit lijken te houden bij immuunsuppressie. De IGRA mag dan ook niet gezien worden als een validatie van een positieve THT; er kan sprake zijn van een besmetting die jaren geleden opgetreden is en die daarom door een IGRA niet opgepikt wordt.

De meeste patiënten zullen bij screening al immuun gecompromitteerd zijn, waardoor deze testen fout-negatief kunnen uitvallen. Om die reden is het aan te

raden om zo vroeg mogelijk in het traject van immuunsuppressieve therapie bij aandoeningen die een indicatie vormen voor TNF- α remmers te testen op tuberculosebesmetting. Vanzelfsprekend dient screening te worden herhaald als er sprake is van nieuwe blootstelling aan *M. tuberculosis* voorafgaand aan of onder TNF- α blokkade. Ook bij een actieve tuberculose kan een THT of IGRA fout-negatief zijn. Onderdeel van de work-up bestaat naast het verrichten van tests op tb-besmetting ook uit onderzoek naar en uitsluiting van actieve tuberculose. Dit gebeurt middels anamnese (uitvragen van systemische klachten als nachtzweeten, malaise, koorts en afvallen), lichamelijk onderzoek, een thoraxfoto, en op geleide van het klachtenpatroon eventueel nog nadere beeldvorming.

Medicamenteuze behandeling tuberculose

Omdat het missen van een tuberculose-infectie in patiënten die TNF- α remmers gaan gebruiken een groot risico op activatie van tuberculose levert, vraagt dit om een defensieve beoordeling van de resultaten van de screening. Bij aanwijzingen voor een tuberculose-infectie moet er gestart worden met een preventieve behandeling ten minste 2 maanden vóór de start van TNF- α remmende therapie. De behandelopties bestaan uit 4 maanden isoniazide gecombineerd met rifampicine, 9 maanden isoniazide of, bij intolerantie voor isoniazide, 4 maanden rifampicine. Zes maanden isoniazide behandeling wordt gezien als onvoldoende; bij een eerdere behandeling die bestond uit 6 maanden isoniazide is het advies 9 maanden isoniazide voor te schrijven om voldoende risicoreductie op reactivatie te bewerkstelligen. Daarbij dient opgemerkt te worden dat een latente tb-behandeling alleen dan mogelijk is wanneer er gevoeligheid voor ten minste rifampicine of isoniazide is. Bij (verdenking op) besmetting met Multidrug Resistente tuberculose (met ongevoeligheid voor zowel isoniazide als rifampicine) bestaat er geen bewezen effectief regime. Voor patiënten

die intolerant zijn voor isoniazide en rifampicine zijn er ook geen opties om een tb-besmetting te behandelen.

Ondanks preventie toch tuberculose

Ondanks preventieve behandeling kan tuberculose ontstaan tijdens een behandeling met TNF- α remmers, doordat een preventieve behandeling niet adequaat blijkt te zijn geweest, bijvoorbeeld door onvermoede resistentie of door onvoldoende therapietrouw. Daarnaast kan er sprake zijn van een reïnfectie, bijvoorbeeld bij patiënten uit een voor tuberculose hoogendemisch gebied die regelmatig naar het land van herkomst reizen. Dit betekent dat de behandelaar ook onder TNF- α remmende therapie alert moet blijven op actieve tuberculose. Expositie aan een besmettelijke bron onder TNF- α remmende therapie dient te leiden tot direct starten van zogenaamde primaire profylaxe: behandeling van de tb-besmetting zonder te wachten op uitslagen van testen op tb-besmetting.

Bij voorbeeld A is de diagnose actieve tuberculose voor en na start TNF- α remmers langdurig gemist. Het herkennen van tuberculose onder TNF- α remmende therapie kan heel lastig zijn doordat systemische klachten als koorts, malaise en nachtzweeten volledig afwezig kunnen zijn. Daarnaast is de tuberculose, net als tuberculose bij HIV-geïnfecteerden, vaak buiten de longen gelokaliseerd, en kan beeldvormend onderzoek de arts in de steek laten doordat aangedane organen bij afwezigheid van een granulomateuze reactie geen afwijkingen laten zien. De testen op tb-besmetting (THT en IGRAs) die gebaseerd zijn op een immuunrespons kunnen hierbij eveneens fout-negatief uitvallen. Juist patiënten die met TNF- α remmende therapie behandeld worden kunnen door tuberculose in korte tijd ernstig ziek worden.

Bij het diagnosticeren van actieve tuberculose onder TNF- α remmende therapie dient deze therapie direct gestaakt te worden. Berucht is daarbij het optreden van

een immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS) zoals vastgesteld bij voorbeeld A. Onder immunosuppressieve therapie kan een tuberculose-infectie niet volledig worden uitgesloten. Op basis van een negatieve quantiferontest, die echter onder hoge doseringen corticosteroiden niet betrouwbaar is, is bij voorbeeld B ten onrechte een tb-besmetting als uitgesloten beschouwd. De Marokkaanse afkomst van patiënte had reden moeten zijn om sterk te overwegen een latente tuberculose-behandeling te starten voorafgaand aan het starten van behandeling met TNF- α remmers.

Voor de praktijk

Voorafgaand aan start van een TNF- α remmende therapie dient tuberculose (besmetting) uitgesloten, danwel aangetoond en behandeld te worden. Behandeling is langer dan een latente tuberculose behandeling zonder dat er van geplande immunosuppressieve therapie sprake is: 9 maanden isoniazide of 4 maanden rifampicine bij voorkeur gecombineerd met isoniazide. Onder TNF- α remmende therapie dient alertheid te blijven bestaan op de mogelijkheid van een actieve tuberculose, ook na voorafgaande behandeling van een besmetting. Tuberculose ontstaan onder TNF- α remmende therapie kan lastig te herkennen en diagnosticeren zijn en een zeer agressief beloop hebben.

Referenties

1. Vonkeman HE, et al. Fatale miliaire tuberculose tijdens behandeling met infliximab. Ned Tijdschr Geneeskd 2002;146:1196–99.
2. Arend SM, et al. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. Clin Infect Dis 2007;45:1470–75.
3. Schrauwen R, et al. Op een dwaalspoor bij gastro-intestinale tuberculose. Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157:A5822.
4. Bakker M, et al. Bijna fatale tuberculose door anti-TNF- α medicatie. Tegen de Tuberculose 2014;110 (1):16-18.
5. NVALT Statement Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie.



**LONGFIBROSE:
STEEDS MINDER ZUURSTOF**

Het zal je maar overkomen: diagnose longfibrose, een ernstige chronische longziekte met een enorme impact op het leven van mensen die het overkomt en hun naasten.

Longfibrose is een chronische, ernstige en zeldzame longaandoening waarbij door bindweefselvorming van het longweefsel de longen 'stugger' worden. Hierdoor wordt op den duur minder zuurstof afgeven aan het bloed. Genezing is meestal niet mogelijk. Mensen met longfibrose hebben vaak klachten als ademtekort, hoesten, snel moe worden en het hebben van weinig energie. Dagelijkse activiteiten zoals fietsen, traplopen en aankleden kosten steeds meer moeite. Oorzaken van longfibrose kunnen zijn het inademen van schadelijke stoffen, het gebruik van bepaalde medicijnen of bestraling. Bij zo'n 60% van de gevallen is de oorzaak niet bekend en spreekt men van Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF).

Er is veel onderzoek nodig naar oorzaken en verloop van deze ziekte. Daarom hebben wij ook uw steun nodig voor het onderzoek naar deze levensbedreigende longziekte.

Steun ons door donateur te worden of een gift te doen.
Met opbrengsten uit het Pendersfonds, een initiatief van Jenny Penders [1], oprichtster van de vereniging, kan de Longfibrosepatiëntenvereniging wetenschappelijk onderzoek [medel]financieren, met het uiteindelijke doel het verbeteren van de kwaliteit van leven van patiënten met longfibrose.

WWW.LONGFIBROSE.NL
TEL. [033] 434 1306

Bank: IBAN nr. NL09 INGB 0684 3330 15
o.v.v. Pendersfonds

De Longfibrosepatiëntenvereniging is door de Belastingdienst aangemerkt als ANBI-instelling.



Longfibrose
patiëntenvereniging