

Kwetsbare reumapatiëntjes en de risico's van biologicals

# Keerzijden van knappe middelen

Heleen Croonen

TNF-remmers zijn nu tien jaar op de markt en betekenen veel voor kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA). Maar de langetermijneffecten worden steeds duidelijker: afnemende werkzaamheid en risico op ernstige infecties en maligniteiten.

**D**e Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) onderzoekt het risico van kanker bij kinderen die remmers gebruiken van de tumornecrosefactor (TNF), zo meldt zij in een persbericht van 4 juni. Het onderwerp ligt gevoelig. TNF-remmers zijn biologicals waarvan de veiligheid op de lange termijn nog onbekend is, maar kinderen krijgen ze wel, ook off-label. Alle nieuwe regelgeving en praktijkinitiatieven ten spijt is het risico op levensbedreigende infecties als tuberculose en mogelijk ook op een ernstige ziekte als kanker reëel.

Tien jaar geleden kwam de eerste TNF-remmer infliximab (Remicade) op de markt, gevolgd door etanercept (Enbrel) en adalimumab (Humira) in de jaren daarna. De middelen werden geïndiceerd bij onder meer reumatoïde artritis, psoriatische artritis, plaque psoriasis, de ziekte van Crohn en spondylitis ankylopoetica.

In Nederland is etanercept geregistreerd voor kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA). Het gebruik van het middel is de laatste vijf jaar enorm toegenomen (zie *figuur*). Infliximab is eveneens geregistreerd voor kinderen, maar dan voor de ziekte van Crohn.

## Lymfoom

Tumornecrosefactor heeft in het lichaam belangrijke functies bij de afweer tegen infecties

en tegen de vorming van maligniteiten, waardoor het gevaar van zeer ernstige bijwerkingen op de loer ligt. Bij de inzet van TNF-remmers hoort dan ook voortdurende waakzaamheid. In tien jaar tijd heeft de FDA dertig meldingen gekregen van kanker bij kinderen en jong volwassenen die TNF-remmers gebruiken. In de helft van de gevallen ging het om een lymfoom. In tegenstelling tot de Amerikaanse FDA, ziet de Europese registratieautoriteit EMEA geen aanleiding voor extra onderzoek. Reden is dat er te weinig meldingen van maligniteiten zijn voor het vaststellen of uitsluiten van een causaal verband. Toch heeft EMEA de fabrikant van etanercept opgedragen een overzicht te maken van de gemelde maligniteiten bij kinderen. Dat kan aanleiding zijn voor maatregelen. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen meldt dat in Nederland een jongen van zes jaar een lymfoom kreeg bij gebruik van een TNF-remmer.

## Rolstoelen

Tot zover de feiten over de registratie. In de praktijk, op de poli kinderreumatologie, is er door TNF-remmers het afgelopen decennium veel veranderd. Een 'typisch' kind dat in aanmerking komt voor TNF-remmers, heeft een polyarticulaire vorm van JIA. De ziekte-activiteit is niet onder controle, ook niet met de conventionele behandeling met methotrexaat, of - wat ook veel voorkomt - de methotrexaat wordt slecht verdragen door misselijkheid. Dankzij TNF-remmers scoren deze kinderen beter op functionele testen voor dagelijkse acti-

**In de kinderreumatologie hebben TNF-remmers veel veranderd**

viteiten en zijn de rolstoelen vrijwel verdwenen uit de wachtkamer.

Het Arthritis and Biologicals in Children-register, kortweg ABC-register, kent geen meldingen van maligniteiten bij kinderen. Alle kinderen in Nederland die biologicals gebruiken voor een reumatische aandoening, staan erin. Femke Prince, arts-onderzoeker in het Erasmus MC/Sofia Kinderziekenhuis, is coördinator van het ABC-register. 'We hebben wel meldingen van ernstige infecties, zoals sepsis. Daarnaast hebben enkele kinderen tijdens behandeling met etanercept de ziekte van Crohn of sarcoïdose ontwikkeld. Bij infliximab is een geval van tuberculose gemeld.'

Het register en het daaraan gekoppelde onderzoek startte in 2003. Het bevat gegevens sinds de registratie van etanercept voor JIA in 1999. Het register is opgericht omdat het College voor zorgverzekeringen de indicaties voor vergoeding van de prijzige TNF-remmers wilde toetsen. Tegelijkertijd werd het gebruikt voor het volgen van de effecten van de nieuwe

risicovolle biologicals bij deze kwetsbare patiëntengroep.

De meeste kinderen uit het register krijgen etanercept. Die groep is groeiende, maar ook adalimumab, infliximab en abatacept (Orencia) en - voor systemische juveniele artritis - anakinra (Kineret) staan in het register.

### Langzamer

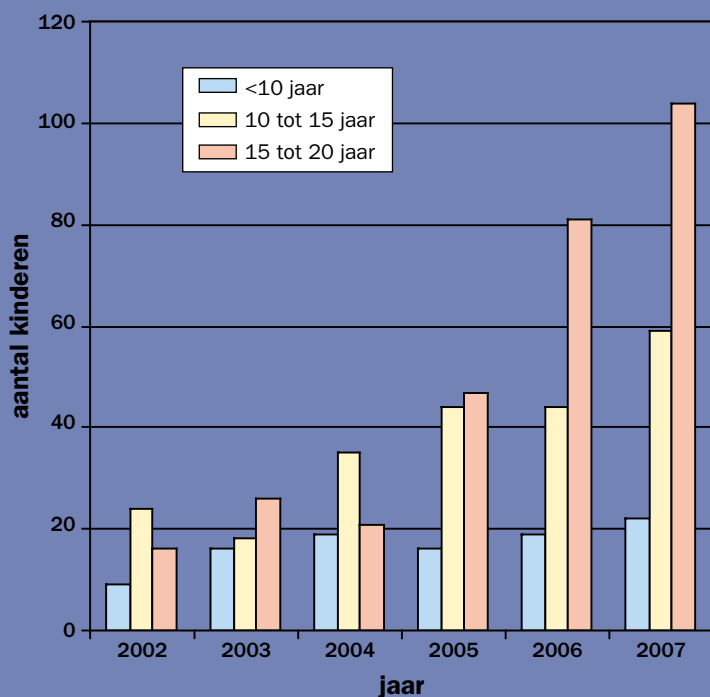
Een register biedt voordelen ten opzicht van klinische onderzoeken, want daarin wordt als het om effecten en veiligheid gaat vooral gekeken naar de korte termijn, veelal tot maximaal een jaar, terwijl een register ook geschikt is om gevolgen op de langere termijn te signaleren. Ook biedt het inzicht in de effectiviteit in de dagelijkse praktijk, in plaats van in een streng gecontroleerde onderzoekspopulatie. Zo is bijvoorbeeld opgespoord dat kinderen met meerdere aangedane gewrichten en systemische kenmerken, zoals koorts, langzamer reageren op etanercept. 'In klinisch onderzoek leek het wel of deze kinderen er slecht op reageren,' zegt Lisette van Suijlekom-Smit, kinderarts voor reumatische ziekten in het Sophia Kinderziekenhuis en projectleider van het ABC-register. 'Uit het register bleek dat weliswaar minder kinderen reageren op etanercept, maar dat het percentage in remissie op de lange termijn gelijk is aan dat van de hele groep met juveniele artritis.'

Het ABC-register is alleen bedoeld voor kinderen met jeugdreuma. TNF-remmer infliximab komt er weinig in voor omdat het niet voor die groep is geregistreerd. Dat is het middel wel voor kinderen met de ziekte van Crohn. Sinds 2002 worden zij door kindergastroenterologen geregistreerd in een ander landelijk register.

### Onderdrukken

Ernstige bijwerkingen presenteren zich meestal in de eerste lijn: bij de huisarts. Soms adviseert Van Suijlekom-Smit huisartsen die bellen over kinderen met een infectie en koorts om de TNF-remmer een week te stoppen, zodat het immuunsysteem zijn werk weer kan doen. 'Er zijn kinderen die al negentig maanden een TNF-remmer gebruiken. Dat zijn wel uitzonderingen. De meesten gebruiken het nog niet zo lang, maar je zou willen weten bij wie je definitief kunt stoppen. De meeste winst is op dit moment te halen in het beter inzetten van TNF-remmers. Als je kinderen vroeg behandelt, hebben ze later mogelijk minder medicijnen nodig. We weten alleen nog niet waar dat *window of opportunity* precies ligt.'

Etanerceptgebruik bij kinderen



Het aantal kinderen dat etanercept gebruikt neemt elk jaar toe.

Bron: College voor zorgverzekeringen, GIP-databank, gebruikscijfers van etanercept in de eerste lijn, uitgesplitst naar leeftijd. Met dank aan Misja Speur en Hans Piepenbrink.



Door TNF-remmers komen er nu minder kinderen in een rolstoel in de wachtkamer (beeld: Ton Poortvliet, HH)

### Meer lezen over jeugdreuma en biologicals

- Het register is te bekijken op [www.abc-register.nl](http://www.abc-register.nl). Alleen kinderreumatologen kunnen inloggen. Het register voor volwassenen heet [www.dreamregistry.nl](http://www.dreamregistry.nl) en is binnenkort online.
- Kijk voor Europees onderzoek naar kinderreuma op [www.printo.it](http://www.printo.it).
- Vanuit het ABC-project is een overzicht gepubliceerd met registerresultaten tot en met 2006 over de effectiviteit en veiligheid van biologicals bij kinderen met reuma: Prince c.s. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA. The Dutch national register. Ann Rheum Dis 2008, online first 15 april (ahead of print).
- Ook in Rheumatology verscheen een publicatie over het ABC-register: Prince FHM c.s. Development of a web-based register for the Dutch national study on biologicals in JIA: [www.abc-register.nl](http://www.abc-register.nl). Rheumatology 2008 (ahead of print).

De keerzijde van jarenlang het immuunsysteem onderdrukken is nog niet bekend. Van Suijlekom-Smit vindt het een filosofisch vraagstuk. 'Het is de vraag hoe lang je straffeloos het immuunsysteem kunt uitschakelen en hoeveel risico je daarbij wilt nemen. Maar zonder de medicatie kan de ziekte juist weer opvlammen.'

#### Stoppen

Niet alleen in het Rotterdamse Sofia Kinderziekenhuis stellen kinderartsen zich deze vragen. In het Wilhelmina Kinderziekenhuis (Utrecht) wil men ook meer weten over de optimale inzet van TNF-remmers. Hoogleraar kindergeneeskunde Berent Prakken, gespecialiseerd in chronische inflammatie: 'Stoppen met de TNF-remmers is een heikel punt. Dat is en blijft een zorg. Fabrikanten financieren onderzoek naar het starten van TNF-remmers, maar niet naar het stoppen ervan. We proberen het, maar een

uitzondering daargelaten, komen de kinderen er gewoon niet vanaf.'

In gesprekken met ouders en met kinderen ouder dan twaalf is het altijd punt van aandacht: de risico's van etanercept op de korte en middellange termijn zijn niet groot, maar die op de lange termijn misschien wel.

'Wij hebben in het ziekenhuis een kind verloren aan tuberculose, bij gebruik van infliximab', vertelt Wietse Kuis, hoogleraar kindergeneeskunde in Utrecht en gespecialiseerd in kinderreumatologie. 'Kinderen staan aan het begin van het leven en de langetermijneffecten van TNF-remmers zijn daarmee des te belangrijker.'

Soms dienen zich kinderen aan die langdurig met zware immuunonderdrukkers zijn behandeld en inmiddels allerlei infecties hebben. Dat roept de vraag op of kinderen gebaat zijn bij een kortere behandeling met een cocktail aan

## Het is alsof je een bocht neemt met 180 kilometer per uur

zware medicijnen als methotrexaat en etanercept, voor een cumulerend effect. Kuis: 'Het is dan alsof je met 180 kilometer per uur een bocht neemt. Het gaat vaak goed, maar soms ook niet.'

### Off-label

De kinderartsen zien in hun praktijk dat de werking van etanercept na verloop van tijd afneemt. Wat dan nog rest, is adalimumab, dat minder goed werkt en meer bijwerkingen heeft

bij deze patiëntengroep. Of infliximab, waarvoor dat nog meer geldt. Mochten deze TNF-remmers ook niet baten, dan is stamceltransplantatie de laatste mogelijkheid. Lange tijd was die zware behandeling

dankzij de werkzaamheid van de TNF-remmers uit beeld. Door de afnemende effectiviteit van de medicijnen op langere termijn, wint stamceltransplantatie echter weer aan belangstelling.

In tegenstelling tot Nederlandse kinderen, krijgen Amerikaanse kinderen wel geregistreerde adalimumab (Humira), of geregistreerde leflunomide (Arava). Prakken: 'Wat betreft de registratie voor kinderen loopt Europa achter op Amerika. Als kinderreumatoloog mag ik leflunomide wel off-label voorschrijven, maar het is voor de patiënten en de ouders beter als het netjes is geregistreerd.'

### Register voor volwassenen

Naast het kinderregister met een patiëntengroep van 210 kinderen die biologicals gebruiken, is er ook een volwassenenregister. Dit omvat een representatieve selectie van 1200 patiënten uit twaalf reumacentra. Professor Piet van Riel, reumatoloog in UMC St Radboud en tot 1 juli dit jaar voorzitter van reumatologenvereniging NVR, heeft al mooie ontdekkingen gedaan met het register. 'In de richtlijn TNF-blokkade van de NVR staat dat de arts na drie maanden het effect van de TNF-remmer beoordeelt. Wij ontdekten dat een bepaalde groep patiënten pas na vijf maanden reageerde. Drie maanden is dus te vroeg.' Als een patiënt kanker krijgt, hoeft dat niet altijd te komen door zijn TNF-remmergebruik, signaleert Van Riel. Het vergrootglas dat over de biologicals ligt, doet bijna vergeten dat ook over de langer geregistreerde DMARDs nog veel onbekend is. Infecties en maligniteiten zijn bij die geneesmiddelen niet vreemd. Sterker nog: reumatoïde artritis hangt samen met maligniteiten. Van Riel: 'Doordat biologicals de ziekteactiviteit onderdrukken, neemt het risico op kanker af. Het is nog onduidelijk of biologicals naast dit positieve effect het risico op maligniteiten vergroten. Het is belangrijk om het altijd in balans te zien.'

Volgens de nieuwe Geneesmiddelwet is off-label voorschrijven alleen toegestaan als de toepassing in richtlijnen staat. In de kindergeneeskunde ontbreken richtlijnen voor een groot deel, op een bundeling van richtlijnen in een boekje van de Nederlandse Vereniging voor Kinderreumatologie na. 'In de kindergeneeskunde zijn behandelingen minder geprotocolleerd dan in de volwassenenreumatologie', aldus Prakken.

### Misselijk

Maar waarom alleen focussen op TNF-remmers, als er nog een goed werkend, goedkoop en veilig alternatief is? Na dertig jaar gebruik zijn de langetermijneffecten van methotrexaat bekend. Het middel blijkt redelijk veilig, zonder risico op kanker en infectieziekten. Grote drempel bij gebruik ervan is de misselijkheid die veel kinderen ervaren. Die is vaak zo intens, dat kinderen ermee moeten stoppen. Kuis: 'Bestaande geneesmiddelen als methotrexaat kunnen heel goed zijn en met iets meer aandacht beter worden ingezet. De reumatologie heeft op een roze wolk gezeten na de registratie van TNF-remmers, maar ze geven geen genezing en de geluiden dat er problemen ontstaan, nemen toe. De onzekerheid met TNF-remmers wordt onderschat.'

Financiering voor onderzoek naar betere methoden om de misselijkheid te bestrijden, blijkt moeilijk bijeen te krijgen. De patenten van methotrexaat zijn allang verlopen en de industrie zou met dergelijk onderzoek de positie van het middel, een concurrent van de lucratieve TNF-remmers, versterken. Gelukkig biedt het Reumafonds financiële steun en kan UMC Utrecht daarmee het onderzoek wel doen.

Onderzoek bij kinderen is in het algemeen dun gezaaid. Wel is er een Europees loket waar onderzoekscentra zich kunnen melden voor onderzoek op het gebied van kinderreuma: The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Het Wilhelmina Kinderziekenhuis heeft er nu een onderzoek lopen naar stoppen met methotrexaat, waaraan meerdere Europese centra meedoen. Deze centra trekken daarvoor zelf de portemonnee, want de overheid is niet scheutig met onderzoeksgelden voor geneesmiddelonderzoek bij kinderen met juveniele artritis. Prakken: 'Ook de verzekeraars staan niet te springen, terwijl je de kosten snel terugverdient als een klein aantal kinderen kan overstappen van een TNF-remmer naar methotrexaat plus nieuwe maatregelen tegen misselijkheid.'

