

AUTEURS: DR. MICHAEL SOMERS
Dr. Lieven Pouillon

TNF-ALFA-REMMERS

Zoals de naam aangeeft, zullen de geneesmiddelen van deze medicatieklasse de werking van het eiwit “TNF α ” in het lichaam blokkeren. Tot deze medicatieklasse behoren volgende producten:

- Infliximab (Flixabi®, Inflectra®, Remicade®, Remsima®, Zessly®)
- Adalimumab (Amgevita®, Hulio®, Humira®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®, Yuflima®)
- Golimumab (Simponi®)

Wat is TNF α ?

Bij patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD), zoals colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, vindt er in de darmwand, de bloedbaan en in het lymfesysteem een ingewikkeld ontstekingsproces plaats. Dit ontstekingsproces kan worden voorgesteld als een ingewikkeld tandradmechanisme. De verschillende onderdelen van dit mechanisme bestaan uit zogenaamde ontstekings-eiwitten die bij IBD patiënten in overdaad worden vrijgesteld. Een cruciaal eiwit dat een belangrijke rol speelt bij het ontstekingsproces in IBD is TNF α . Bij alle mensen is TNF α aanwezig in het lichaam; het staat onder andere in voor de afweer tegen infecties. Bij IBD zal TNF α echter “te veel” vrijgesteld worden in het lichaam en op die manier allerlei ontstekingsprocessen veroorzaken. Door TNF α met medicatie te blokkeren zal dit tandradmechanisme, en bijgevolg de ontsteking in het lichaam, stilvallen.

Hoe wordt TNF α geblokkeerd?

Het TNF α zal geblokkeerd worden door gebruik te maken van zogenaamde “monoklonale antilichamen”. Dit zijn eiwitten die geproduceerd worden door nauwkeurig bewerkte levende cellen. Deze antilichamen zijn heel nauwgezet samengesteld om, na toediening in het lichaam, verbinding te maken met een specifiek doeleiwit, in dit geval het TNF α . Door binding van het toegediende antilichaam aan het TNF α , zal deze laatste zijn functie niet meer kunnen uitoefenen. De ontsteking zal stilvallen.

Hoe wordt anti-TNF α medicatie toegediend?

Monoklonale antilichamen zijn relatief gezien “grote” moleculen. Indien zij via de mond zouden worden ingenomen, worden zij door het maag-darmstelsel eerst in kleine onderdelen afgebroken, waardoor ze hun werkzaamheid kunnen verliezen. Daarom worden monoklonale antilichamen op heden steeds via de bloedbaan (intraveneus) of onderhuids (subcutaan) toegediend.

Infliximab is het eerste monoklonale antilichaam dat goedgekeurd werd voor gebruik bij patiënten met IBD. Het wordt intraveneus toegediend. Dit infuus zal tijdens een dagopname toegediend worden. De standaarddosis bedraagt 5 mg per kilogram lichaamsgewicht, maar deze kan op advies van de arts eventueel verhoogd worden. De normale toedieningsfrequentie bedraagt één infuus elke 8 weken, maar ook dit kan op advies van de arts aangepast worden. Bij de start van de behandeling worden de eerste drie toedieningen infliximab korter na mekaar ingepland, om op die manier snel voldoende medicatie in de bloedbaan te verkrijgen. Sinds 2021 bestaat er ook de mogelijkheid om infliximab via subcutane (onderhuidse) toediening te gebruiken. De behandelende arts zal beoordelen welke patiënten eventueel voor deze subcutane toediening in aanmerking komen. Subcutane toediening kan door de patiënt zelf thuis (na aanleren van de techniek) of door een gezondheidsmedewerker (verpleegkundige/arts).

Adalimumab is het tweede monoklonale antilichaam dat goedgekeurd werd voor gebruik bij patiënten met IBD. Het wordt toegediend via subcutane injectie. De injectie kan via een spuit worden toegediend, of door gebruik te maken van een pensysteem (gelijkend op het systeem voor toediening van insuline). Subcutane toediening kan door de patiënt zelf thuis (na aanleren van de techniek) of door een gezondheidsmedewerker (verpleegkundige/arts). De standaarddosis adalimumab bedraagt 40 mg per 2 weken. Ook hier kan de dosis en frequentie van toediening op advies van de arts aangepast worden. Bij de start van de behandeling, dit wil zeggen tijdens de eerste en tweede toediening, zal een hogere dosis adalimumab worden toegediend om snel voldoende medicatie in het lichaam te verkrijgen. Adalimumab dient koud bewaard worden (in de frigo of in een koeltas tijdens het reizen).

Golimumab is, in tegenstelling tot infliximab en adalimumab, alleen geregistreerd voor gebruik bij patiënten met colitis ulcerosa. Het wordt toegediend via subcutane injectie. De injectie kan via een spuit worden toegediend, of door gebruik te maken van een pensysteem. Subcutane toediening kan door de patiënt zelf thuis (na aanleren van de techniek) of door een gezondheidsmedewerker (verpleegkundige/arts). De standaarddosis golimumab bedraagt 50 mg of 100 mg per 4 weken, afhankelijk van het gewicht van de patiënt. Ook hier kan de dosis en frequentie van toediening op advies van de arts aangepast worden. Bij de start van de behandeling, dit wil zeggen tijdens de eerste toediening, zal ook hier een hogere dosis worden toegediend om snel voldoende medicatie in het lichaam te verkrijgen.

Welke patiënten kunnen behandeld worden met anti-TNF α ?

Een behandeling met anti-TNF α kan bij patiënten met IBD gebruikt worden om de ontsteking onder controle te krijgen, men noemt dit soms ook wel een “aanvalsbehandeling”. Gezien het chronische karakter van de ontsteking bij IBD zal het anti-TNF α nadien ook verdergezet worden als zogenaamde “onderhoudsbehandeling”.

Bij IBD patiënten met bepaalde ziektekenmerken zal soms specifiek voor de anti-TNF α behandelklasse gekozen worden. Bij patiënten met de ziekte van Crohn die fistels ontwikkeld hebben (bv. in de

buikholte of ter hoogte van de anus), wordt bijvoorbeeld vaak een gunstig effect van anti-TNF α behandeling gezien. Ook voor IBD patiënten met ontstekingsziekten buiten het maagdarmsstelsel (zogenaamde “extra-intestinale ontsteking”) en bij patiënten met geassocieerde “immuungemedieerde ziekten” (zoals bv. psoriasis, reumatoïde artritis, ankyloserende spondylitis) kan preferentieel voor anti-TNF α behandeling gekozen worden.

Welke voorzorgsmaatregelen worden getroffen wanneer gestart wordt met anti-TNF α behandeling?

Tuberculose-screening

Het is een wettelijke verplichting om vóór de start van een anti-TNF α behandeling een eventuele vroegere besmetting met tuberculose uit te sluiten. De tuberkelbacil is een bacterie die aanleiding kan geven tot een longontsteking (tuberculose). Vaak zullen personen met een normale afweer tegen infecties deze infectie zelf (dus zonder specifieke behandeling) kunnen bestrijden, frequent zelfs zonder symptomen te ervaren. Nadien kan de tuberkelbacil zich echter “slapend” in het lichaam nestelen. Wanneer de afweer tegen infecties vermindert, bijvoorbeeld door gebruik van anti-TNF α medicatie, zou er dan actieve tuberculose kunnen ontstaan. Deze screening naar eventuele vroegere blootstelling aan tuberculose zal in de praktijk gebeuren aan de hand van een radiografie van de longen, aangevuld met een huidtest (PPD of Mantoux) en/of een bloedtest (IGRA).

Vaccinaties

Vóór de start van een anti-TNF α behandeling zal, indien dit in het verleden nog niet gebeurd zou zijn, vaccinatie tegen het hepatitis B virus, tetanus, de mazelen en tegen pneumokokken in orde gebracht worden. Deze vaccinaties mogen uiteraard ook door de huisarts geplaatst worden.

Wat zijn mogelijke nevenwerkingen van anti-TNF α ?

Infecties

Patiënten onder anti-TNF α behandeling kunnen méér vatbaar zijn voor sommige infecties. Zoals hogerop vermeld werd, staat TNF α immers ook in voor de afweer tegen infecties. Indien infecties optreden onder anti-TNF α behandeling, betreffen dit in de praktijk vaak milde infecties. Voornamelijk infecties ter hoogte van de bovenste luchtwegen worden waargenomen (keelontsteking, sinusitis, enz.), veel zeldzamer wordt een longontsteking gezien. Indien er klachten of symptomen zijn die kunnen passen bij een infectie, kan de anti-TNF α behandeling door de behandelende arts soms kortdurend onderbroken worden.

Allergische reacties

Tijdens of in de periode na de toediening van een infuus met infliximab kan soms een reactie van het lichaam gezien worden, een zogenaamde “infuusreactie”. Dit kan een allergische reactie zijn, maar deze kan ook een andere oorsprong hebben (bv. immuniteitsreactie). De toediening van infliximab gebeurt daarom steeds onder toezicht van een arts en onder monitoring van bloeddruk en pols. Gelukkig worden deze infuusreacties slechts bij een minderheid van de patiënten gezien.

Dermatologische bijwerkingen

Patiënten onder behandeling met anti-TNF α beschrijven regelmatig een droge huid. Hiervoor kan een hydraterende crème gebruikt worden. Nu en dan wordt er eczeem beschreven, nog zeldzamer wordt (een zogenaamde paradoxale) psoriasis gezien. Deze huidsymptomen kunnen vaak met lokale behandeling (zalf of crème) aangepakt worden. In zeldzame gevallen zal de anti-TNF α behandeling hierdoor echter gestopt moeten worden.

Na subcutane toediening van infliximab, adalimumab of golimumab kan soms een lokale huidreactie gezien worden (bv. roodheid, pijn en/of zwelling). Deze reacties zijn vaak mild en gaan spontaan voorbij. Ook hier worden deze reacties slechts bij een minderheid van de patiënten beschreven.

Maligniteiten

Momenteel zijn er geen duidelijke aanwijzingen dat IBD patiënten onder anti-TNF behandeling een belangrijk verhoogd risico zouden hebben op maligniteiten (kanker). Mogelijk is er een (slechts minimaal) verhoogd risico op bepaalde huidkankers (melanoom). Daarom wordt ter preventie, naast goede zonneprotectie, een jaarlijks huidonderzoek door de dermatoloog geadviseerd. Tenslotte werden uitzonderlijke gevallen van een bepaalde lymfeklierkanker (hepatosplenisch T-cel lymfoom) beschreven bij patiënten behandeld met anti-TNF. Deze uiterst zeldzame nevenwerking werd waargenomen bij jonge, vooral mannelijke, patiënten die zowel met anti-TNF α als met azathioprine (Imuran®), een immunosuppressivum, behandeld werden.

Monitoring van anti-TNF α bloedspiegels

Een fenomeen dat onder anti-TNF α behandeling soms wordt waargenomen, is het verlies van het effect van de behandeling. Dit kan voorkomen bij patiënten die al enkele jaren behandeld worden, maar het kan ook vroeger optreden, bijvoorbeeld na een aantal maanden. Bij een deel van deze patiënten worden in het bloed antilichamen tegen de anti-TNF α behandeling aangetroffen. Deze antistoffen kunnen op hun beurt verbinding maken met de medicatie, waardoor deze zijn gunstige effect niet meer kan uitoefenen. Daarom kan door de behandelende arts een “dosisbepaling” van de anti-TNF α medicatie in het bloed gevraagd worden – we spreken dan van een “dalspiegel”. Mede op basis van dit bloedresultaat kan door de arts voorgesteld worden de dosis van de behandeling te verhogen en/of het interval tussen

de medicatietoedieningen te verkorten. In sommige gevallen dient de medicatie echter definitief te worden onderbroken.

Speciale situaties

Zwangerschap en borstvoeding

De behandeling met anti-TNF α kan verdergezet worden tijdens de zwangerschap. Er zijn immers geen aanwijzingen dat deze behandeling aanleiding zou geven tot een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij de pasgeborene. Hoewel tijdens het laatste trimester van de zwangerschap de anti-TNF α medicatie via de placenta (in kleine hoeveelheid) bij de foetus terecht kan komen, tonen studies aan dat het risico op infecties bij de pasgeborene eerder klein lijkt te zijn. Een eventuele therapiepauze tijdens het derde trimester van de zwangerschap wordt daarom steeds minder systematisch aangeraden. Wel is het zo dat levende vaccins (zoals het rotavirus vaccin) bij de pasgeborene vermeden dienen te worden in de eerste 12 maanden na de geboorte, indien de moeder in contact kwam met anti-TNF α behandeling tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding is toegestaan tijdens de behandeling met anti-TNF α .

Anti-TNF α en ouderen

Oudere (>65 jaar) patiënten hebben een verhoogd risico op infecties, maligniteiten en andere nevenwerkingen (oa. hartfalen) onder de behandeling met anti-TNF α . De arts zal de potentiële voor- en nadelen van de medicatie daarom steeds goed afwegen, en eventueel bijkomende screeningsonderzoeken vragen, zowel vóór als tijdens de behandeling met anti-TNF α .

Vaccinaties tijdens behandeling met anti-TNF α

Patiënten die reeds onder anti-TNF α behandeling staan, mogen geen levend afgezwakte vaccins toegediend krijgen. In de praktijk gaat dit vooral over het vaccin tegen mazelen en het vaccin tegen gele koorts. Het merendeel van de beschikbare vaccins zijn echter zogenaamde “geïnactiveerde vaccins”, die zonder problemen toegediend mogen worden aan patiënten onder lopende behandeling met anti-TNF α medicatie. Het jaarlijks griepvaccin wordt bijvoorbeeld sterk aanbevolen, alsook een vijfjaarlijkse “booster” van het pneumococcenvaccin. Ook de beschikbare vaccins tegen covid-19 zijn veilig toe te dienen (en aanbevolen) tijdens de behandeling met anti-TNF α .
