

CANCEROGEEN RISICO VAN TNF-REMMERS

De TNF-remmers adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®) en infliximab (Remicade®) worden o.a. gebruikt bij reumatoïde artritis weerstandig aan andere antireumatica [zie ook Folia maart 2005]. Het is goed bekend dat deze middelen het optreden van infecties bevorderen [zie Folia september 2005]. Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving sedert de commercialisering van deze middelen ook meerdere meldingen van maligne aandoeningen optredend bij patiënten behandeld met een TNF-remmer.

In de bijsluiters van de verschillende TNF-remmers wordt vermeld dat in de klinische studies de incidentie van maligniteiten (in het bijzonder lymfomen) bij de behandelde patiënten hoger was dan in de controlegroepen. In 2006 verscheen in *JAMA* [2006;295:2275-85] een meta-analyse van 9 gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies (over 12 tot 54 weken) over het risico van maligne aandoeningen bij behandeling van reumatoïde artritis met de TNF-remmers adalimumab en infliximab. Het aantal maligne aandoeningen gediagnosticeerd tijdens de studieperiode, bedroeg 29 op 3.493 patiënten die minstens één dosis van de TNF-remmer hadden gekregen, ten opzichte van 3 op 1.512 patiënten die placebo hadden gekregen; dit komt overeen met een odds-verhouding van 3,3 [95% - betrouwbaarheidsinterval van 1,2 tot 9,1] (de odds-verhouding is een schatting van het relatieve risico); het risico was afhankelijk van de dosis. Anderzijds tonen de gegevens uit de *National Data Bank for Rheumatic Diseases* in de Verenigde Staten (een register van patiënten met reumatoïde artritis die sedert 1998 worden gevolgd; gegevens tot 2005 zijn geana-

lyseerd) dat de incidentie van lymfomen bij patiënten op een TNF-remmer (al dan niet in combinatie met methotrexaat) niet hoger is dan verwacht in de algemene populatie [*Arthritis & Rheumatism* 2007;56:1433-9].

Er dienen een aantal kanttekeningen bij het onderzoek naar de relatie tussen kanker en TNF-remmers te worden gemaakt (o.a. op basis van *Arthritis Research and Therapy* 2006;8:111). Ten eerste was in de meta-analyse in *JAMA* het aantal maligne aandoeningen in de placebogroep onverwacht laag (als mogelijke verklaring wordt de hogere uitval in de placebo-armen gegeven). Ten tweede is het bekend dat lang bestaande reumatoïde artritis op zich gepaard gaat met een verhoogd risico van maligniteiten, vooral lymfomen. Daarenboven waren in de studies die tot nu toe zijn uitgevoerd met de TNF-remmers, vele patiënten, voordat de behandeling met de TNF-remmer werd gestart, reeds lange tijd behandeld met een andere *disease modifier*, meestal methotrexaat: voor methotrexaat op zichzelf zijn er ook suggesties van een cancerogeen effect.

Infliximab wordt ook gebruikt bij ziekte van Crohn; er is evidentie dat bij langdurige bestaande ziekte van Crohn het risico van darmkanker licht is verhoogd. Men weet op dit ogenblik niet of infliximab het risico van darmkanker of van andere maligniteiten verhoogt.

Hoewel het signaal van een cancerogeen risico met de TNF-remmers niet mag verwaarloosd worden, zal men toch waarschijnlijk pas binnen afzienbare tijd, wanneer gegevens beschikbaar komen over patiënten bij wie de TNF-remmer de startbehandeling was, meer inzicht krijgen in het cancerogeen risico van deze middelen.