

TNF-remmers: risico van kanker?

Eerdere signalen wezen op een verhoogd kankerrisico door het gebruik van TNF-remmers. Ondertussen werden meerdere studies gepubliceerd die gegevens van patiënten behandeld met TNF-remmers linken aan gegevens van nationale kankerregisters. Dit artikel geeft een overzicht van RCT's en observationele studies die patiënten op TNF-remmers voor verschillende inflammatoire aandoeningen vergeleken met patiënten met dezelfde onderliggende aandoening, maar die nog niet behandeld werden met TNF-remmers.

Gegevens over het risico van lymfomen, solide tumoren en alle kankers gecombineerd ten gevolge van TNF-remmers zijn inconsistent. Met uitzondering van niet-melanoom huidkanker, wijst de meerderheid van de gegevens niet op een verhoogd risico. Er lijkt evenmin een verhoogd risico of hoogstens een gering toegenomen risico te zijn op lymfomen. Ook bij patiënten met kanker in de voorgeschiedenis zijn de gegevens geruststellend. Gezien het verhoogde risico op huidkanker, wordt een periodiek huidonderzoek aangeraden bij patiënten die behandeld worden met TNF-remmers.

Inleiding

- Sinds de introductie van TNF-remmers rond het jaar 2000 is er bezorgdheid over een mogelijk kankerrisico door ingrijpen in het belangrijke 'tumor-necrosis-factor' mechanisme. Deze bezorgdheid werd versterkt door signalen uit spontane-geneesmiddelenbewakingssystemen en een meta-analyse van RCT's (*randomized controlled trials*) gepubliceerd in 2006 (zie Folia augustus 2007).
- De TNF-remmers (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab) worden steeds ruimer gebruikt bij inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis (RA) (zie Folia oktober 2020), inflammatoir darmlijden en psoriasis (zie Folia maart 2018).
- Dit artikel geeft een stand van zaken over het risico van kanker geassocieerd aan het gebruik van TNF-remmers na 20 jaar gebruik. Het is belangrijk om behandelde patiënten te vergelijken met onbehandelde patiënten en niet met de algemene populatie omdat sommige kankers spontaan vaker voorkomen bij chronische inflammatoire aandoeningen.

Alle kankers gecombineerd

De meeste gegevens tonen **geen verhoogd risico** van "alle kankers gecombineerd" bij gebruik van TNF-remmers, maar in een aantal studies wordt toch een verhoogd risico gezien. In deze studies werden er meestal geen analyses per tumortype uitgevoerd omwille van het lage aantal kankerdiagnoses.

Gegevens die niet wijzen op een verhoogd risico

Meerdere observationele studies en RCT's tonen geen verhoogd risico voor het eindpunt "alle kankers gecombineerd" bij patiënten behandeld met TNF-remmers, vergeleken met patiënten die voor dezelfde indicatie niet behandeld waren met TNF-remmers. Het ging om studies gepubliceerd tussen 2009 en 2014 bij patiënten met RA, inflammatoir darmlijden en andere inflammatoire aandoeningen¹.

Gegevens die wijzen op een verhoogd risico

- Een meta-analyse uit 2006 van 9 RCT's met adalimumab of infliximab bij RA vond een verhoogd risico voor het eindpunt "alle kankers gecombineerd" (zie Folia augustus 2007)⁷. De *number needed to harm* (NNH) voor een behandelingsduur van 6 tot 12 maanden bedroeg 154 (95% BI: 91-500). Er dienen echter een aantal kanttekeningen worden gemaakt bij deze studie waaronder een onverwacht laag aantal maligniteiten in de controlegroep⁸.
- De Amerikaanse FDA (*Food Drug Administration*) heeft in 2009 de aandacht gevestigd op het risico van kanker bij kinderen behandeld met TNF-remmers voor juveniele idiopathische artritis (JIA) en inflammatoir darmlijden. Dit op basis van 48 casusrapporten over een periode van 10 jaar waarvan ongeveer de helft lymfomen (zie Folia januari 2010). Een recentere analyse uit 2018 van een grote

Amerikaanse populatie kinderen behandeld met TNF-remmers vond echter geen stijging in het risico van kanker, vergeleken met kinderen (met JIA, inflammatoir darmlijden of psoriasis) die niet behandeld werden met TNF-remmers⁹.

Lymfomen

UpToDate®, de voornaamste bron van dit artikel, wijst op slechts een beperkt aantal analyses, elk met beperkingen, die een verhoging in het risico van lymfomen door TNF-remmers suggereren. De auteurs concluderen dat er **geen verhoogd risico of hoogstens een gering toegenomen risico van lymfomen** bestaat door gebruik van TNF-remmers. Zij baseren zich daarvoor op meerdere grote observationele studies die geen verhoogd risico van lymfomen vonden bij patiënten (meestal met RA) behandeld met TNF-remmers, vergeleken met patiënten met dezelfde onderliggende aandoening die niet behandeld werden met TNF-remmers.

- De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP's) van een aantal TNF-remmers vermelden dat het risico van een zeer agressieve en zeldzame vorm van Non-Hodgkin lymfoom (hepatosplenisch T-cel lymfoom) niet kan uitgesloten worden, dit op basis van postmarketing gevallen, vooral bij jonge mannen met inflammatoir darmlijden¹⁵. De meerderheid van deze patiënten werd echter ook behandeld met een thiopurine (azathioprine of 6-mercaptopurine), medicatie die eveneens geassocieerd wordt met de ontwikkeling van lymfomen. Een analyse gepubliceerd in 2017 van 12 Europese registers vond geen verschil in de verdeling van de verschillende types lymfomen tussen RA patiënten behandeld met TNF-remmers en zij die nog niet behandeld waren met biologische geneesmiddelen¹⁶. Deze specifieke zeldzame vorm van Non-Hodgkin lymfoom kwam echter niet voor onder de 533 gerapporteerde lymfomen.

Solide tumoren

Gegevens over het risico van solide tumoren door TNF-remmers zijn **tegenstrijdig**.

Alle solide tumoren gecombineerd

Een meta-analyse van 18 RCT's uit 2009 vond geen verhoogd risico voor het eindpunt "alle solide tumoren gecombineerd" door TNF-remmers¹⁷. Een Zweedse en een Britse registerstudie kwamen tot dezelfde conclusie^{18, 19}. De Britse studie voerde ook analyses uit per solide tumortype, maar er werden geen verhoogd risico's gevonden.

Baarmoederhalskanker

Het risico van baarmoederhalskanker was **verhoogd** in één observationele studie bij patiënten met RA vergeleken met patiënten met RA die geen biologische geneesmiddelen hadden gekregen²⁰.

Huidkanker

- Meerdere meta-analyses van registerstudies, prospectieve observationele studies en RCT's vonden **een verhoogd risico van niet-melanoom huidkankers** door TNF-remmers²¹⁻²⁴. De meeste patiënten werden behandeld voor RA. Een verhoogd risico werd daarentegen niet gezien in twee grote observationele studies bij patiënten met reumatologische aandoeningen^{5, 25}.
- Twee studies suggereren dat TNF-remmers geassocieerd zijn met een verhoogd risico op **maligne melanoom**, een agressieve vorm van huidkanker^{22, 27}. Andere studies vonden dan weer geen verhoogd risico. Meer gegevens zijn nodig om het risico van deze zeldzame uitkomst te evalueren.

Kanker in de voorgeschiedenis

Bij patiënten met **kanker in de voorgeschiedenis** tonen verschillende observationele studies **geen verhoogd risico** van een herhal of een nieuwe tumor door TNF-remmers^{1, 28, 29}.

Commentaar

Nadat eerdere signalen wezen op een verhoogd kankerrisico door TNF-remmers, is de meerderheid van

de recentere gegevens meer geruststellend, met uitzondering van het risico op (niet-melanoom) huidkanker. Enige onzekerheid blijft echter bestaan door de complexiteit van het onderzoek naar een associatie tussen TNF-remmers en kanker.

- Bij de meeste chronische inflammatoire aandoeningen bestaat er op zich reeds een verhoogd risico van kanker. In dit artikel worden dan ook alleen studies vermeld waarbij de controlegroep bestond uit patiënten met dezelfde onderliggende aandoening als de interventiegroep. De meeste studies werden uitgevoerd bij patiënten met RA.
- De evaluatie van het risico op lymfomen door het gebruik van TNF-remmers wordt bemoeilijkt door een sterke associatie tussen ziekteactiviteit (vooral bij RA) en de ontwikkeling van lymfomen, en het geselecteerd gebruik van deze geneesmiddelen in latere stadia van inflammatoire aandoeningen. Met andere woorden, patiënten waarbij TNF-remmers worden opgestart zijn waarschijnlijk meer ziek en hebben een hoger risico op lymfomen door de hogere ziekteactiviteit op zich.
- Patiënten met chronische inflammatoire aandoeningen krijgen vaak, naast TNF-remmers, andere immunosuppressieve geneesmiddelen (bv. methotrexaat en andere biologische geneesmiddelen) die eveneens gepaard gaan met een mogelijk verhoogd kankerrisico, wat de evaluatie van het kankerrisico door het gebruik van TNF-remmers verder bemoeilijkt.

Conclusie

De studieresultaten over het risico van lymfomen, solide tumoren en alle kankers gecombineerd ten gevolge van TNF-remmers zijn inconsistent. Met uitzondering van niet-melanoom huidkanker, wijst de meerderheid van de gegevens niet op een verhoogd risico. Er lijkt evenmin een verhoogd risico of hoogstens een gering risico te zijn op lymfomen. Gezien het verhoogde risico op huidkanker, wordt een periodiek huidonderzoek aangeraden bij patiënten die behandeld worden met TNF-remmers.

Bronnen

- 1 UpToDate. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: risk of malignancy www.uptodate.com [(geraadpleegd op 25/06/2021)].
- 2 Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, For   CM, Baecklund E, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis and rheumatism* 2009;60: 3180-9.
- 3 Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis and rheumatism* 2011;63: 1479-85.
- 4 Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *Jama* 2012;308: 898-908.
- 5 Dreyer L, Mellekj  r L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Juulsgaard Ellingsen T, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF   inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72: 79-82.
- 6 Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanstr  m H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor-   antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Jama* 2014;311: 2406-13.
- 7 Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama* 2006;295: 2275-85.
- 8 Dixon W, Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection? Commentary on the meta-analysis by Bongartz et al. *Arthritis research & therapy* 2006;8: 111.
- 9 Beukelman T, Xie F, Chen L, Horton DB, Lewis JD, Mamtani R, et al. Risk of malignancy associated with paediatric use of tumour necrosis factor inhibitors. *Annals of the rheumatic diseases* 2018;77: 1012-6.
- 10 Askling J, For   CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekblom A, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64: 1414-20.
- 11 Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis and rheumatism* 2007;56: 1433-9.
- 12 Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, Davies R, Low AL, Dixon WG, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of*

the rheumatic diseases 2017;76: 497-503.

13 Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Grintborg B, Jacobsson LT, Kristensen LE, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76: 105-11.

14 Geborek P, Bladström A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64: 699-703.

15 Parakkal D, Sifuentes H, Semer R, Ehrenpreis ED. Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients receiving TNF- α inhibitor therapy: expanding the groups at risk. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2011;23: 1150-6.

16 Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, Dixon WG, Baecklund E, Hellgren K, et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76: 2025-30.

17 Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68: 1136-45.

18 Askling J, Forel CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64: 1421-6.

19 Mercer LK, Lunt M, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2015;74: 1087-93.

20 Wadström H, Frisell T, Sparén P, Askling J. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75: 1272-8.

21 Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70: 1895-904.

22 Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2011;50: 1431-9.

23 Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2011;20: 119-30.

24 Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis and rheumatism* 2007;56: 2886-95.

25 Mercer LK, Green AC, Galloway JB, Davies R, Lunt M, Dixon WG, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71: 869-74.

26 Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ (Clinical research ed)* 2013;346: f1939.

27 Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76: 386-91.

28 Raaschou P, Söderling J, Turesson C, Askling J. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Cancer Recurrence in Swedish Patients With Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Annals of internal medicine* 2018;169: 291-9.

29 Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, Villumsen M, Cohen-Mekelburg SA, Wallace BI, et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2020;5: 276-84.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.