

Immunosuppressieve medicatie en infecties

P.L.A. van Daele

*Internist-klinisch immunoloog,
Erasmus MC, Rotterdam*

*Correspondentieadres:
P.L.A. van Daele
E-mail: p.l.a.vandaele@erasmusmc.nl*

Indien men in het begin van de vorige eeuw een auto-immuunziekte kreeg, was het beloop uiteindelijk vaak fataal of leidde de aandoening tot ernstige blijvende morbiditeit. In 1948 werd in de VS door Hench voor het eerst cortison, toen nog Compound E genoemd, voorgeschreven bij patiënten met reumatoïde artritis. Tot die tijd was reumatoïde artritis een aandoening waar nauwelijks behandeling voor bestond. Voor het eerst werd bij patiënten met een ernstige auto-immuunaandoening een significante verbetering van hun klinische conditie gezien.¹ Nadien werden corticosteroiden ook bij andere auto-immuunziekten gegeven met eveneens positieve resultaten. De gunstige effecten van de behandeling waren opzienbarend. De bijwerkingen bleken echter evenzeer indrukwekkend. Naast uiterlijke veranderingen, diabetes en osteoporose ontwikkelden veel patiënten ook infectieuze complicaties.

CORTICOSTEROÏDEN

Glucocorticoïden werken immunosuppressief via remming van NF- κ B en andere transcriptiefactoren. Daarnaast beïnvloeden ze de functie van fagocyterende cellen en onderdrukken ze de cellulaire immuniteit door een snelle afname van onder andere het aantal lymfocyten. Ook de productie van immunoglobulines wordt door corticosteroiden geremd.^{2,3}

Diverse studies laten zien dat patiënten die corticosteroiden gebruiken in het kader van auto-immuunaandoeningen een twee- tot driemaal verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een pneumonie waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk blijkt.^{4,5} Het totale aantal infecties zal echter beduidend hoger zijn omdat relatief milde infecties ondergerapporteerd worden. Ook het gebruik van inhalatiecorticosteroiden geeft een verhoogd risico op pneumonie.⁶

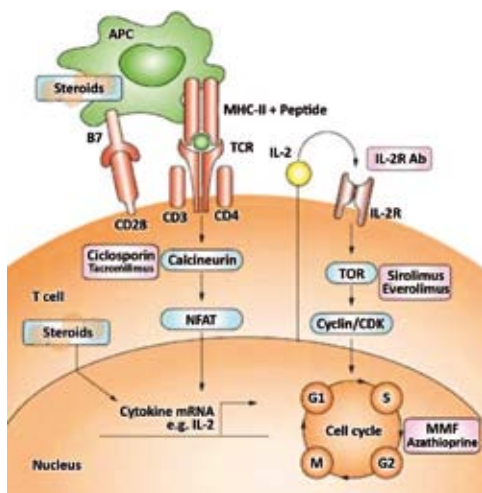
ANDERE IMMUNOSUPPRESSIEVE MIDDELEN

Omdat corticosteroiden veel bijwerkingen hebben, zijn in de laatste decennia van de vorige eeuw meerdere nieuwe klasse immunosuppressiva ontwikkeld waaronder alkylerende middelen (bijvoorbeeld cyclofosfamide), antimetaboliëten (bijvoorbeeld methotrexaat), middelen die de purine synthese remmen (azathioprine/mycophenolzuurderivaten), en geneesmiddelen die invloed hebben op de cytokineproductie (calcineurineremmers en mTOR-blokkers). Figuur 1 toont aan waar de verschillende immunosuppressieve geneesmiddelen aangrijpen. Helaas is geen enkel geneesmiddel zonder bijwerkingen en ook deze middelen hebben, omdat ze het afweersysteem remmen, een ongunstig effect als het gaat om het optreden van infecties. Zo werd bijvoorbeeld gevonden dat het gebruik van methotrexaat een 3 tot 10 maal verhoogd risico geeft op het krijgen van een herpes-zosterinfectie.⁷ Met name lijkt er bij het gebruik van immunosuppressieve middelen ook een toename te zijn van opportunistische infecties. Gebruik van mofetil mycofenolaat (MMF) geeft bijvoorbeeld een duidelijke toename van virale infecties zoals cytomegalovirus (CMV)-infecties. Opvallend genoeg is ook wel gerapporteerd dat MMF mogelijk een beschermend effect zou hebben tegen infecties met *Pneumocystis jiroveci* en hepatitis B en C.^{8,9}

Omdat het gebruik van corticosteroidsparende middelen dus ook gepaard gaat met ongewenste neven-effecten is er gezocht naar beter *targeted therapy*.

BIOLOGICALS

De afgelopen jaren hebben biologicals hun intrede gedaan in de behandeling van zeer diverse aandoeningen maar vooral ook in de behandeling van auto-immuunziekten. Volgens de definitie van het college ter beoordeling van geneesmiddelen is een biological een geneesmiddel waarbij de actieve component afkomstig is van of geproduceerd wordt door een levend organisme. Strikt genomen betekent dit dat ook bijvoorbeeld penicilline gezien kan worden als een biological. Een meer bruikbare definitie is dat een biological een geneesmiddel is dat bestaat uit natuurlijke eiwitten (antistoffen of cytokines) of fragmenten van eiwitten of synthetische peptiden.



Figuur 1. Aangrijpingspunten van immunosuppressieve medicamenten (uit: *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2006;3:203-12).

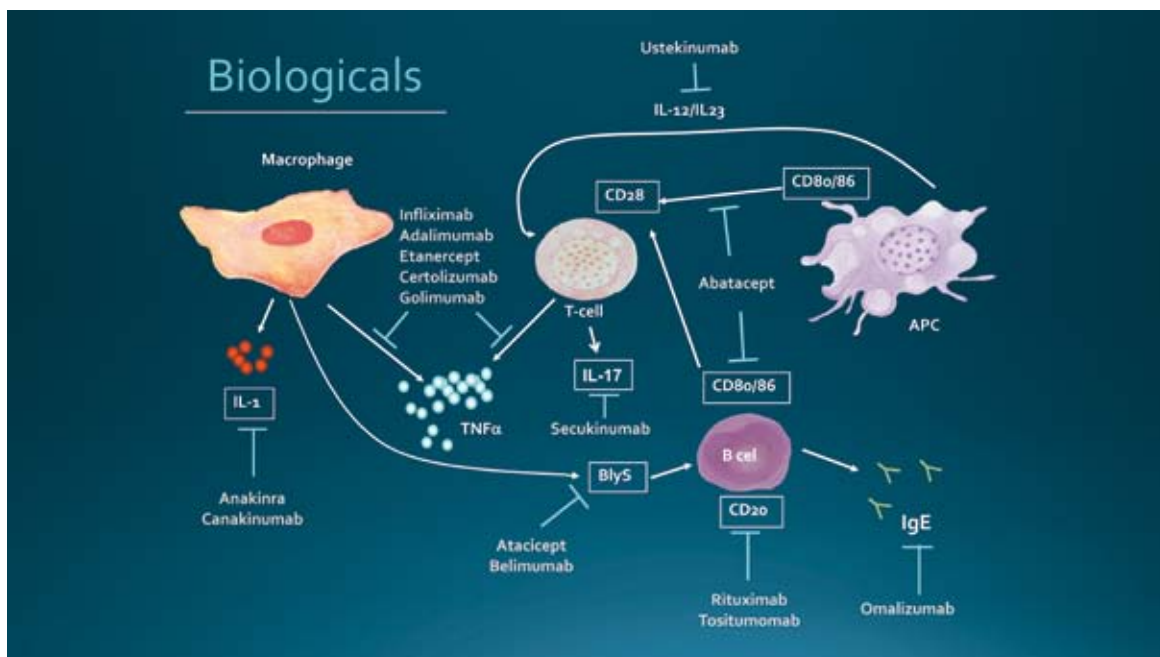
Naar schatting zijn er in 2015 meer dan 1000 biologics op de markt of in ontwikkeling en hun aantal is snel groeiend. Middelen die momenteel al kunnen worden ingezet bij de behandeling van auto-immuunziekten zijn bijvoorbeeld anti-TNF, anti-CD20, anti-IL1, anti-IL6, anti-IL-12 en IL23, anti-IL17 en abatacept. Deze middelen grijpen aan op een specifieke plaats binnen het immuunsysteem (figuur 2) en het idee is dat deze gerichte behandelingsstrategie ook zal leiden tot een effectievere behandeling met minder bijwerkingen. Voor een deel is dat ook zeker zo. Toch leidt ook het gebruik van biologics tot een toename van infectieuze complicaties.

Anti-TNF-blokkerende middelen behoren tot de eerste groep biologics. TNF-alfa is een cytokine met een centrale plaats binnen het afweersysteem. Zo heeft het een stimulerend effect op antigeenpre-

senterende cellen, activeert het neutrofielen en beïnvloedt TNF-alfa ook de productie van andere pro-inflammatoire cytokines zoals IL-6 en IL-1. Naast immunostimulerende effecten werkt TNF-alfa echter ook deels immunosuppressief onder andere door bijvoorbeeld inhibitie van T-cel-signalering en stimulatie van anti-inflammatoire cytokines zoals IL-10. Overall wordt TNF-alfa toch echter vooral gezien als een pro-inflammatoire cytokine en om die reden werd blokkade van TNF-alfa geïntroduceerd in de behandeling van auto-immuunziekten. Ondertussen is er al vele jaren ervaring met deze middelen bij de behandeling van reumatoïde artritis. Ook in de dermatologie wordt blokkade van TNF-alfa met enige regelmaat toegepast bijvoorbeeld bij psoriasis.

Omdat TNF-alfa een centrale rol speelt in het afweersysteem is het niet bevreemdend dat blokkade hiervan zal leiden tot een toename aan infecties. Een meta-analyse gepubliceerd in *JAMA* toont dat het risico op ernstige infecties ongeveer tweemaal verhoogd is bij patiënten met reumatoïde artritis.¹⁰ Ook in een recente meta-analyse gepubliceerd in de *Lancet* wordt een verhoogd risico gevonden op het optreden van infecties maar het risico lijkt minder te zijn dan in de eerdere publicatie. Afhankelijk van de dosering varieert de odds ratio op het krijgen van een ernstige infectie van 1,3 tot 1,9.¹¹ Anti-TNF-behandeling geeft vooral ook een toegenomen risico op het ontwikkelen van een actieve tuberculose waarbij het relatieve risico twee tot zevenmaal verhoogd is.¹²⁻¹⁴ Anti-TNF-behandeling is bovendien geassocieerd met re-activatie van hepatitis.¹⁵ Vanwege het verhoogde risico wordt bij starten met anti-TNF-therapie aanbevolen om vooraf te screenen op tbc en hepatitis.

Een verhoogd risico op het optreden van infecties bij het gebruik van biologics geldt overigens niet alleen voor anti-TNF-therapie. Alle biologics kennen infecties als bijwerking waarbij het relatieve



Figuur 2. Aangrijpingspunten voor diverse biologics.

risico vergelijkbaar is met dat van anti-TNF-behandeling. Wel kennen bepaalde biologicals ook heel specifieke infectieuze complicaties. Meest berucht is het ontwikkelen van een multifocale leuko-encefalopathie bij het gebruik van anti-CD20 gerichte behandeling.^{16,17}

SAMENVATTEND

Zonder immunosuppressieve behandeling zouden we patiënten met auto-immuunziekten niet kunnen behandelen. Het gebruik van deze middelen leidt echter tot een verhoogd risico op soms ernstige infectieuze complicaties. Ofschoon gedacht werd dat ontwikkeling van gerichtere behandeling zou leiden tot een afname van infectieuze complicaties lijkt het risico voor de verschillende klassen geneesmiddelen vergelijkbaar. Dosering speelt echter zeker een rol.

LITERATUUR

1. Hench PS, Kendall EC, et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. Preliminary report. Proc. the Staff Meetings the Mayo Clin. Rochester 1949;24:181-97.
2. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. Mol Cell Endocrinol 2011;335:2-13.
3. Rhen T, Cidlowski J. Antiinflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005;353:1711-23.
4. Brassard P, et al. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol 2014;109:1795-802.
5. Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2013;108:240-8.
6. Singh S, Loke YK. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. Curr Opin Pulm Med 2010;16:118-22.
7. Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. Am J Med 1991;90:295-8.
8. Oz HS, Hughes WT. Novel anti-Pneumocystis carinii effects of the immunosuppressant mycophenolate mofetil in contrast to provocative effects of tacrolimus, sirolimus, and dexamethasone. J Infect Dis 1997;175:901-4.
9. Dong S, Geng L, Shen MD, Zheng SS. Natural Killer Cell Activating Receptor NKG2D Is Involved in the Immunosuppressant Effect of Mycophenolate Mofetil and Infection of Hepatitis B Virus. Transplant Proc 2015;47:1796-801.
10. Bongartz T, et al. 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.
11. Singh JA, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England) 2015;386:258-65.
12. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol 2006;33:2398-408.
13. Gómez-Reino JJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. Arthritis Rheum 2003;48:2122-7.
14. Winthrop KL. Serious infections with antirheumatic therapy: are biologics worse? Ann Rheum Dis 2006;65 Suppl 3, iii54-7.
15. Pérez-Alvarez R, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. Medicine (Baltimore) 2011;90:359-71.
16. Power C, et al. AIDS- and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. Neurology 2000;54:743-6.
17. Vermeer NS, et al. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy: Lessons learned from contrasting natalizumab and rituximab. Clin Pharmacol Ther 2015;98:542-50.