



## **Infliximab: zorgen om toepassing van aanbevelingen voor screening op tuberculose**

Van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb kregen wij deze maand de volgende informatie over bijwerkingen.

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving meldingen van tuberculose bij het gebruik van infliximab (Remicade®). In overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen wil Lareb de beroepsgroepen informeren over het belang van screening op tuberculose en van aanbevolen profylactische maatregelen bij behandeling met infliximab.

### **Meldingen**

In de periode van 16 mei 2001 tot eind juni 2004 ontving Lareb meldingen over 10 patiënten met een actieve tuberculose-infectie bij gebruik van infliximab. Vier patiënten zijn overleden, vier patiënten zijn hersteld, bij één patiënt is de tuberculose-infectie nog niet hersteld op het moment van de melding, en van één patiënt is het beloop niet bekend.

Van slechts twee patiënten was informatie beschikbaar over de tuberculosescreening voorafgaand aan de behandeling met infliximab. Bij één patiënt was de tuberculinetest (met 'purified protein derivative' PPD) positief en was op de X-thorax geen aanwijzing voor tuberculose. Profylactische behandeling met isoniazide werd gelijktijdig met de infliximabbehandeling gestart. Op een onbekend moment werden HIV-antilichamen aangetoond. Een actieve tuberculose werd vastgesteld, waaraan de patiënt overleed.

Bij de tweede patiënt was de tuberculinetest eveneens positief en was op de X-thorax geen aanwijzing voor tuberculose, waarna werd gestart met isoniazide gedurende 6 maanden. Infliximab werd vermoedelijk pas later gestart. Hierna manifesteerde zich gedissemineerde actieve tuberculose-infectie, waarvan de patiënt nog niet is hersteld.

### **Aanbeveling tot screening**

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie heeft recent haar aanbevelingen over screening en profylaxe gepubliceerd. **1** Deze aanbeveling komt goed overeen met de aanbevelingen uit de IB-tekst (officiële productinformatie) van Remicade®: *'Voordat de behandeling met Remicade gestart wordt, dienen alle patiënten te worden gecontroleerd op zowel actieve als inactieve ('latente') tuberculose. Hiervoor dient een gedetailleerd medische dossier met de persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk vroeger contact met tuberculose en vroegere en/of huidige immunosuppressieve therapie opgesteld te worden. Adequate screeningstests, d.w.z. tuberculinetests en röntgenfoto's van de thorax, zouden bij alle patiënten moeten worden uitgevoerd (lokale aanbevelingen kunnen van toepassing zijn). Het wordt aanbevolen op de waarschuwingskaart voor patiënten te vermelden wanneer deze onderzoeken zijn uitgevoerd. Artsen worden herinnerd aan het risico op vals-negatieve tuberculinetests, in het bijzonder bij patiënten die ernstig ziek zijn of bij wie het immuunsysteem onderdrukt is.'* **2**

### **Latente tuberculose-infectie**

De IB-tekst van Remicade® geeft het volgende aan: *'Als inactieve ('latente') tuberculose wordt vastgesteld, dient een profylactische behandeling tegen tuberculose ingesteld te worden voordat met Remicade begonnen wordt en in overeenstemming met de lokale aanbevelingen. In deze situatie dienen de voordelen en risico's van de behandeling met Remicade ernstig afgewogen te worden.'*

De richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie geeft hierover meer gedetailleerde informatie. Zo wordt preventieve behandeling geadviseerd bestaande uit toediening van isoniazide gedurende 9-12 maanden, of rifampicine en pyrazinamide gedurende twee maanden, met name bij verdenking op isoniazideresistentie. Aangegeven wordt dat er geen evidentie is dat beginnen voordat de profylactische behandeling volledig is afgerond, veilig is. In bijzondere gevallen kan, als de aids-tuberculosegegevens worden gegeneraliseerd, het starten van TNF-a-blokkerende therapie worden verdedigd, indien de profylactische behandeling goed wordt verdragen en reeds >3 maanden zorgvuldig is gebruikt.

### **Actieve tuberculose-infectie**

Bij een actieve infectie wordt in de 1B-tekst en in de richtlijn uiteraard behandeling van de tuberculose-infectie geadviseerd. Over start van de

behandeling met infliximab bestaat minder duidelijkheid.

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie sluit niet uit dat behandeling met infliximab wordt gestart tijdens de behandeling van de tuberculose-infectie. In de IB-tekst van Remicade® staat in de rubriek waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik vermeld: *'Als actieve tuberculose vastgesteld wordt, mag de therapie met Remicade niet ingesteld worden.'* Als contra-indicaties worden genoemd *'patiënten met tuberculose en andere ernstige infecties, zoals abcessen, sepsis en opportunistische infecties'*. Het starten van een behandeling met infliximab tijdens behandeling tegen actieve tuberculose lijkt daarmee gecontraïndiceerd.

### **Conclusies**

Bij slechts twee van de 10 casus was informatie beschikbaar over de screeningstest op tuberculose en de hierop volgende tuberculosebehandeling. De meldingen van actieve tuberculose bij Lareb laten echter zien dat reactivering van latente tuberculose tijdens behandeling met infliximab niet uitzonderlijk is en fataal kan aflopen, zelfs als profylactische behandeling wordt gegeven. Het is derhalve van belang om, in overeenstemming met de aanbevelingen, uitermate terughoudend te zijn met infliximab tijdens behandeling van actieve of latente tuberculose. Het melden van bijwerkingen bij het gebruik van infliximab bij Lareb blijft gewenst.

1. Jacobs JWG, et al. Richtlijnen overig: tuberculose en TNF-alfa-blokkerende therapie. Ned Tijdschrift voor Reumatologie 2004; 4: 32-34.
2. [EMA. EPAR Remicade®](#) (Revisie 7 - 04/12/03).

Lareb

*U wordt verzocht bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Meldingsformulieren kunt u vinden in het Farmacotherapeutisch Kompas en op [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).*