

TNF- α -antagonisten + Abatacept/IL-1-remmers M 987

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)	
Hansten	-				
Stockley ed. 8	1062-3	1,2 - etanercept		prod. informatie, zie opmerkingen	
	1065	1,2 – infliximab		prod. informatie, zie opmerkingen	
Extra-1	Genovese MC. Arthritis Rheum 2004;50:1412-9. - etanercept + anakinra		4	incidentie ernstige infecties 3.7-7.4% met etanercept + anakinra vs 0% met alleen etanercept Regime: etanercept 25 mg 2x per week (n=80) of etanercept 25 mg 1x per week + anakinra 100 mg/dag (n=81) of etanercept 25 mg 2x per week + anakinra 100 mg/dag (n=81) gedurende 24 weken. Opm: combinatietherapie gaf geen voordeel boven monotherapie. Patiënten hadden actieve reumatoïde artritis ondanks behandeling met methotrexaat. Methotrexaat werd gecontinueerd tijdens de studie.	D
Extra-2	Weinblatt M. Ann Rheum Dis 2007;66:228-34. - etanercept + abatacept		4	incidentie bijwerkingen groter bij reumapatiënten op etanercept+abatacept dan op alleen etanercept: oa hoge luchtweginfecties 23.5% versus 13.9%, ernstige infecties 3.5 versus 0% Regime: abatacept 2 mg/kg i.v. (n=85) of placebo (n=36) 1x per maand + etanercept 25 mg s.c. 2x per week gedurende 12 maanden. → WFG: deze studie en Genovese 2004 zijn allebei redelijk grote RCT's gepowerd op safety, waarbij monotherapie vergeleken werd met combinatie therapie, dus komt je op score "4". GIC: en ernstscore D, want volgens CTCAE-tabel is ernstige infectie graad 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute).	D
Extra-3	Scientific Discussion Enbrel en Kineret → GIC: is waarschijnlijk gebaseerd op Genovese 2004, maar minder details		2	Study 20000223: reumapatiënten op MTX 10-25 mg/week; studieduur 24 weken, 3 behandelarmen: . groep 1 (n=80): etanercept 25 mg 2x per week . groep 2 (n=81): etanercept 25 mg 1x per week + anakinra 100 mg/dag . groep 3 (n=81): etanercept 25 mg 2x per week + anakinra 100 mg/dag In groep 1 traden geen ernstige infecties op. In groep 2 en 3 traden in totaal 9 ernstige infecties op: pneumonie (3), cellulitis (3), herpes zoster (1), pyelonefritis (1), pneumonitis (1). Combinatherapie had geen voordeel tov alleen etanercept.	D
Extra-4	Scientific Discussion Orenica → GIC: is waarschijnlijk gebaseerd op Weinblatt 2007.		2	Study IM101101: reumapatiënten op abatacept 2 mg/kg i.v. (n=85) of placebo (n=36) 1x per maand + etanercept 25 mg s.c. 2x per week; studieduur 12 maanden. Meer bijwerkingen en ernstige bijwerkingen in abatacept-groep dan in placebogroep. Infecties (met name luchtweginfecties) 64% met abatacept, 31% met placebo.	D

Opmerkingen

WFG: mogelijk is er sprake van een farmacodynamisch effect: 2 geneesmiddelen die vermindering van weerstand geven.

Etanercept + anakinra/abatacept

Stockley: "Infections are very common adverse effects of treatment with etanercept but serious infections are reported to be uncommon (occurring in about 1% of etanercept- and placebo-treated groups in clinical studies)." - p. 1062-3 ref. 1,2: studie met reumapatiënten. Etanercept + anakinra versus alleen etanercept gedurende 24 weken: ernstige infecties bij 7% versus bij 0%, neutropenie bij 2% versus bij 0%. Combinatietherapie verbeterde niet het klinisch effect.

SPC's Enbrel, Kineret: bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met etanercept en anakinra werd een hoger percentage ernstige infecties vastgesteld vergeleken met patiënten die alleen etanercept of anakinra kregen. Voor de combinatie etanercept met anakinra of met abatacept is geen klinisch voordeel aangetoond. Combinatie wordt niet aanbevolen.

SPC Orenica: in klinische studies was de frequentie van infecties en ernstige infecties hoger bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met abatacept en een TNF-remmer dan bij patiënten op alleen TNF-remmers. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

CBO richtlijn Reumatoïde artritis 2009: combinatie van IL1-RA (= anakinra) en anti-TNF is niet veilig gebleken: er werden veel infectieuze problemen gezien. → GIC: er wordt niet expliciet een negatief advies vermeld.

Overige TNF- α -antagonisten (anders dan etanercept) + abatacept/anakinra

Stockley p. 1065 ref. 1,2: de fabrikant van infliximab verwacht eenzelfde risico op ernstige infecties en neutropenie als is gezien bij combinatie etanercept + anakinra, en onraadt daarom combinatie infliximab + anakinra.

SPC Cimzia, Humira, Remicade, Simponi: bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met etanercept en anakinra werd een hoger percentage ernstige infecties vastgesteld vergeleken met patiënten die alleen etanercept of anakinra kregen. Voor de combinatie etanercept met anakinra of met abatacept is geen klinisch voordeel aangetoond. Combinatie wordt niet aanbevolen.

TNF- α -antagonisten + IL-1-remmers (anders dan anakinra): canakinumab

GIC: rilonacept (Arcalyst) verwijderd per bestand 1 december 2014 (niet in de handel, vervallen uit Informatorium).

SPC Ilaris (canakinumab): interacties zijn niet in formele studies onderzocht. Een verhoogde incidentie van ernstige infecties is in verband gebracht met de toediening van een andere IL-1-blokker in combinatie met TNF-remmers. Gebruik met TNF-remmers wordt niet aanbevolen, omdat dit het risico op ernstige infecties kan verhogen.

→ GIC: met 'een andere IL-1-blokker' bedoelt men anakinra, en met 'TNF-remmers' doelt men op etanercept. Canakinumab is ook een IL-1-remmer, daarom ontraadt de fabrikant combinatie met een TNF- α -antagonist. EPAR Ilaris: the concomitant administration of anakinra (IL-1 receptor antagonist) with etanercept did not improve efficacy, but worsened the safety profile compared to each drug alone in RA patients (Genovese 2004), thus anakinra is not to be used with a TNF- α inhibitor (Kineret Prescribing Information). Consequently, the concomitant use of canakinumab and a TNF- α inhibitor is, although not tested, also not recommended.

PubMed: geen extra info over canakinumab.

WFG 23-3-2010: lastig of canakinumab en rilonacept gekoppeld kunnen worden. Anakinra en rilonacept remmen allebei interleukine 1alfa en interleukine 1beta; canakinumab antagoneert echter alleen interleukine 1beta. Conclusie na nadere bestudering van de eigenschappen van canakinumab en rilonacept: beide middelen zijn getest in een relatief kleine groep patiënten en lieten in beide gevallen een verhoogde kans op infecties zien. Voorlopig kunnen we dus stellen dat je deze middelen dus beter niet kan combineren met andere middelen die ook de kans op infecties vergroten zoals anti-TNF. Dus koppelen.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	8 december 2009