

Hartfalen: TNF-alfa-antagonisten (excl. infliximab) Hartfalen: infliximab

1855
7019

Bewaakte geneesmiddelen: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab

LVEF = linkerventrieklejectiefractie; RCT = Randomised Controlled Trial; IM = Informatorium Medicamentorum (op KNMP Kennisbank); HR = Hazard Ratio

Datum literatuursearch: 23-8-2018

CONCLUSIE

Bij infliximab in hoge dosering is een verergering van hartfalen waargenomen. Er is geen onderbouwing voor een groepseffect voor TNF-alfa-antagonisten. Daarom wordt infliximab wel bewaakt bij contra-indicatie Hartfalen en de overige TNF-alfa-antagonisten niet.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Bij herziening in 2018 alleen gezocht naar meta-analyses en systematische reviews, vanwege het zeer grote aantal treffers in PubMed. Indien hierin relevante studies werden genoemd, studies apart opgenomen.
- Casus die in dezelfde richting wijzen als opgenomen studies, niet vermeld in dit contra-indicatie rapport
- Bij herziening in 2018 oude bewaking "Hartfalen: immunomodulantia" gesplitst in bewaking "Hartfalen: TNF-alfa-antagonisten (excl. infliximab)", bewaking "Hartfalen: infliximab" en bewaking "Hartfalen: (peg)interferonen". Oncolytica verwijderd uit bewaking.
- Projectgroep KNMP, 19-11-2004: er treedt geen groepseffect op voor immunomodulantia, alleen middelen waarvan het bekend is koppelen.

PICO

P(atient)	Patiënten met hartfalen
I(ntervention)	Behandeling met immunomodulantia
C(omparison / Control)	Placebo / geen behandeling met immunomodulantia
O(utcome)	Verergering van hartfalen

PUBMED

Zoekterm: heart failure AND (adalimumab OR certolizumab pegol OR etanercept OR golimumab OR infliximab OR interferon* OR peginterferon* OR muromonab OR rituximab OR tasonermin OR trastuzumab)

Filters: Publication dates from 2003-01-01 to 2018-08-23; Species: Humans; Languages: Dutch, English, German; Article types: meta-analysis, systematic reviews

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Diamantopoulos AP et al. Is it safe to use TNF-α-blockers for systemic inflammatory disease in patients with heart failure? Importance of dosage and receptor specificity. Int J Cardiol. 2013;167:1719-23	Score 2 n = n.v.t.	Resultaten - Beschrijvende review, gebaseerd op een niet-systematisch literatuuronderzoek - Artikelen geselecteerd op grond van oordeel auteurs over wetenschappelijke kwaliteit en relevantie - Beschreven, relevante studies: zie referenties hieronder. Opmerkingen auteurs - Schadelijke effecten bij patiënten met hartfalen die in studies met etanercept en infliximab zijn waargenomen, traden op bij doseringen die (veel) hoger waren dan gebruikelijk - RCT's zijn nodig om te bepalen bij welke dosering en specificiteit TNF- α-antagonisten een gunstig effect hebben op reumatoïde artritis en veilig zijn of ook een gunstig effect hebben bij hartfalen. - In afwachting van deze RCT's moeten doseringen die hoger zijn dan de goedgekeurde doseringen worden vermeden bij patiënten met hartfalen met klasse NYHA III en IV.
Mann DL et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure. Results of the randomized etanercept worldwide evaluation (RENEWAL). Circulation 2004;109:1594-1602	Score: 3 RECOVER: n = 750 RENAISSANCE: n = 616 (n = aantal patiënten met hartfalen dat etanercept gebruikt)	Resultaten 2 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies bij volwassen patiënten met hartfalen, NYHA klasse II-IV: RECOVER en RENAISSANCE - Studieduur 24 weken - Samengestelde klinische score om verbetering, gelijk blijven of verslechtering van hartfalen aan te geven o.b.v. overlijden, ziekenhuisopname wegens hartfalen, NYHA-klasse en toestand van de patiënt. 1 analyse met gegevens uit bovenstaande studies: RENEWAL RECOVER: 375 patiënten etanercept s.c. 25 mg eenmaal per week, 375 patiënten 2 keer per week, 373 placebo - Geen significante verschillen in verandering in samengestelde klinische score gedurende behandelperiode. Verslechtering bij 19% in placebogroep, 21% in groep etanercept 25 mg 1x per week, 20% in groep etanercept 2x per week - Uitkomst ziekenhuisopname wegens (verergering van) hartfalen of overlijden:

		etanercept 25 mg 1x per week: RR 1,01 (95%BI 0,72-1,41) etanercept 25 mg 2x per week: RR 0,87 (95%BI 0,61-1,24) RENAISSANCE: • 308 patiënten etanercept 25 mg 2 keer per week, 308 patiënten 3 keer per week, 309 placebo • Geen significante verschillen in verandering in samengestelde klinische score gedurende behandelperiode. Verslechtering bij 20% in placebogroep, 29% in groep etanercept 25 mg 2x per week en 27% in groep etanercept 25 mg 3x per week. • Uitkomst ziekenhuisopname wegens (verergering van) hartfalen of overlijden: etanercept 25 mg 2x per week: RR 1,21 (95%BI 0,92-1,58) etanercept 25 mg 3x per week: RR 1,23 (95%BI 0,94-1,61) RENEWAL: • Uitkomst ziekenhuisopname wegens (verergering van) hartfalen of overlijden: etanercept 25 mg 2x per week: RR 1,08 (95%BI 0,87-1,33) • etanercept 25 mg 2x en 3x per week: RR 1,10 (95%BI 0,91-1,33) Opmerkingen KNMP • Volgens IM is gebruikelijke dosering bij reumatoïde artritis 25 mg 2x per week of 50 mg 1x per week. Bij plaque psoriasis ook, daarbij zo nodig kortdurend (max. 12 weken) 50 mg 2x per week.
Chung ES et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-α, in patients with moderate-to-severe heart failure. Results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial. Circulation 2003;107:3133-40	Score: 3 n = 101 (n = aantal patiënten met hartfalen dat infliximab gebruikt)	Resultaten • Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij volwassen patiënten met hartfalen NYHA klasse III-IV en linkerventrikelejectiefractie $\leq 35\%$ • Studieduur 28 weken • 49 patiënten placebo, 50 patiënten infliximab 5 mg/kg intraveneus en 51 patiënten infliximab 10 mg/kg (max. 1 g) intraveneus • Toediening direct na randomisatie en na 2 en 6 weken • Samengestelde klinische score om verbetering, gelijk blijven of verslechtering van hartfalen aan te geven o.b.v. overlijden, ziekenhuisopname wegens hartfalen, NYHA-klasse en toestand van de patiënt.

		• Primair eindpunt verandering in samengestelde klinische score na 14 weken. Verslechtering bij 10,0% in groep infliximab 5 mg/kg (P = 0,777 t.o.v. placebo), bij 21,6% in groep infliximab 10 mg/kg (P = 0,618 t.o.v. placebo) en bij 8,2% in placebogroep • Na 28 weken verslechtering bij 16,3% in groep infliximab 5 mg/kg (P = 0,471 t.o.v. placebo), bij 31,4% in groep infliximab 10 mg/kg (P = 0,146 t.o.v. placebo) en bij 14,3% in placebogroep • Uitkomst na 28 weken: ziekenhuisopname wegens (verergering van) hartfalen of overlijden voor infliximab 10 mg/kg: HR 2,84 (95%BI 1,01-7,97) Opmerkingen KNMP • Volgens IM is gebruikelijke dosering bij reumatoïde artritis 3 mg/kg bij start, na 2 weken en na 6 weken, daarna onderhoud. Zo nodig ophogen tot max. 7,5 mg/kg. Bij andere indicaties wordt 5 mg/kg toegepast.
Nahar IK et al. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. Ann Pharmacother 2003;37:1256-65.	Score: 3 n = 150 (n = aantal patiënten met hartfalen dat infliximab gebruikt)	Review. Een verhoogde mortaliteit en een verergering van hartfalen is waargenomen tijdens fase-II onderzoek van infliximab bij patiënten met hartfalen (NYHA klasse III/IV, LVEF $\leq$ 35%). 150 patiënten werden behandeld met infliximab (5-10 mg/kg) (n=101) of placebo (n=49). Bij 14% van de behandelde patiënten en bij 10% van de patiënten met placebo was na 28 weken hartfalen verergerd. Na 38 weken was 9% van de patiënten met infliximab overleden t.o.v. 2% uit de placebo-groep. Bij patiënten met hartfalen NYHA klasse III/IV wordt infliximab ontraden. Bij NYHA klasse I-II is voorzichtigheid geboden. Doseringen boven de 5 mg/kg dienen niet te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen. Wanneer symptomen van hartfalen optreden of verergeren moet de behandeling worden gestaakt.

OVERIG - Ontkrachtend bewijs

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Listing J et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum. 2008;58:667-77	Resultaten • Cohortstudie onder volwassen patiënten in Duitsland met reumatoïde artritis • 75 patiënten met hartfalen kregen een TNF-alfa-antagonist (dosering onbekend): adalimumab, etanercept of infliximab. 7 van deze patiënten hadden hartfalen NYHA klasse III, de overige patiënten hadden hartfalen met een lagere NYHA klasse (onbekend welke) • Controles: 23 patiënten met hartfalen met DMARD, anders dan een TNF-alfa-antagonist. 1 van deze patiënten had hartfalen NYHA klasse III, de overige patiënten hadden hartfalen met een lagere NYHA klasse (onbekend welke) • Gemiddelde leeftijd: 67 jaar • Gecorrigeerde HR voor verergering van hartfalen voor TNF-alfa-antagonist versus andere DMARD: 1,18 (95% BI 0,30-4,73) Opmerkingen auteurs • Verdere validatie van de resultaten is nodig Patiënten met reumatoïde artritis krijgen in Duitsland geen hoge infliximabdosis van 10 mg/kg. Bij deze dosis is een hoger aantal ziekenhuisopnames wegens hartfalen en een hoger aantal sterfgevallen waargenomen onder patiënten met hartfalen (auteurs verwijzen naar ATTACH-studie, zie referentie Chung et al. 2003)

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
ESC Guideline Acute and Chronic Heart Failure; EHJ 2016; 37:2129-2200	Tabel "aetiologies of heart failure" – effect "diseased myocardium", oorzaak "medications": immunomodulating drugs (e.g. interferons monoclonal antibodies such as trastuzumab, cetuximab)

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Humira (adalimumab), 21-08-2018	<u>CI</u>: Matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) <u>Waarschuwing</u>: In een klinisch onderzoek met een andere TNF-antagonist zijn verslechtering van congestief hartfalen en verhoogde mortaliteit als gevolg van congestief hartfalen waargenomen. Gevallen van verslechtering van congestief hartfalen zijn ook gemeld bij met Humira behandelde patiënten. Bij het gebruik van Humira bij patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II) is voorzichtigheid geboden. Humira is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (zie rubriek 4.3). De behandeling met Humira moet worden gestaakt bij patiënten bij wie nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen optreden. <u>Bw</u>: Vaak: tachycardie. Soms: congestief hartfalen, myocardinfarct aritmieën. Zelden: hartstilstand.

SPC Cimzia (certolizumab pegol), 20-09-2018	<u>CI</u>: Matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV). <u>Waarschuwing</u>: Cimzia is gecontra-indiceerd bij matig of ernstig hartfalen (zie rubriek 4.3). In een klinisch onderzoek met een andere TNF-antagonist zijn verslechtering van congestief hartfalen en verhoogde mortaliteit als gevolg van congestief hartfalen waargenomen. Ook bij patiënten met reumatoïde artritis die Cimzia kregen, zijn gevallen van congestief hartfalen gerapporteerd. Bij patiënten met licht hartfalen (NYHA-klasse I/II) dient Cimzia voorzichtig te worden gebruikt. Behandeling met Cimzia moet worden gestaakt bij patiënten bij wie nieuwe symptomen van hartfalen ontstaan of bestaande symptomen van congestief hartfalen verergeren. <u>Bw</u>: Soms: cardiomyopathieën (waaronder hartfalen), aritmieën, palpitaties
SPC Enbrel (etanercept), 12-06-2018	<u>Waarschuwing</u>: Artsen dienen voorzichtig te zijn wanneer Enbrel wordt gebruikt bij patiënten die aan congestief hartfalen (CHF) lijden. Er zijn postmarketingmeldingen geweest van verergering van CHF, met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Er zijn ook zeldzame (< 0,1%) meldingen geweest van nieuw optreden van CHF, waaronder CHF bij patiënten zonder reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen. Sommige van deze patiënten waren onder de 50 jaar. Twee grote klinische trials waarin het gebruik van Enbrel bij de behandeling van CHF werd geëvalueerd, werden vervroegd afgebroken vanwege een gebrek aan werkzaamheid. Hoewel er geen conclusies uit kunnen worden getrokken, suggereren de gegevens van één van de trials een mogelijke tendens tot verergering van CHF bij die patiënten die behandeling met Enbrel was toegewezen. <u>Bw</u>: Soms: Verergering van congestief hartfalen. Zelden: Nieuw ontstaan van congestief hartfalen.
SPC Simponi (golimumab), 11-07-2018	<u>CI</u>: Matig of ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) <u>Waarschuwing</u>: Met TNF-blokkers, waaronder Simponi, zijn gevallen van verergering van congestief hartfalen (CHF) en nieuw opgetreden CHF gemeld. Enkele gevallen hadden een fatale afloop. Bij een klinisch onderzoek met een andere TNF-antagonist is verergering van congestief hartfalen en toegenomen mortaliteit als gevolg van CHF waargenomen. Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van Simponi bij patiënten met CHF. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Simponi bij patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II). De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd en indien sprake is van nieuwe of verergerende symptomen van hartfalen moet de behandeling met Simponi worden stopgezet. <u>Bw</u>: Soms: aritmie. Zelden: congestief hartfalen (nieuw optredend of verergering).
SPC Remicade (infliximab), 07-06-2018	<u>CI</u>: Patiënten met matig of ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) <u>Waarschuwing</u>: Men moet voorzichtig zijn wanneer Remicade toegediend wordt aan patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II). Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden en Remicade mag niet langer gegeven worden aan patiënten die nieuwe symptomen van hartfalen ontwikkelen of bij wie de symptomen verergeren. <u>Bw</u>: Vaak: tachycardie, palpitaties. Soms: Hartfalen (nieuw of verergering), aritmie, syncope, bradycardie.

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	Belaste familieanamnese voor cardiovasculaire aandoeningen, roken, overmatig alcoholgebruik, hyperlipidemie, hypertensie, diabetes en recente chemotherapie (NHG-Standaard Hartfalen 2010).
----------------	---

Contra-indicatie Actie Datum

Beslissing voor infliximab	Ja	Ja	29 oktober 2018
Beslissing voor overige TNF-alfa-antagonisten	Nee	Nee	29 oktober 2018