

# Infectieuze complicaties van biologicals bij de behandeling van reumatoïde artritis

Barbara Bergmans, Jean-Luc Murk, Eugène van Puijenbroek, Esther de Vries

## Samenvatting

De behandeling van reumatoïde artritis heeft een revolutie ondergaan sinds de introductie van biologicals. Een bekende complicatie van deze middelen is een verhoging van het risico op ernstige infecties, wat in verschillende mate bij de verschillende klassen voorkomt. Doordat TNF-alfaremmers onder andere granuloomvorming tegengaan, vormen ze een belangrijke risicofactor voor de reactivatie van latente tuberculose (tbc). Tocilizumab remt interleukine-6. Abatacept remt de T-celcostimulatie, waardoor een robuuste T-celrespons wordt tegengegaan. Rituximab, een monoclonaal dat CD20-positieve B-cellen depleteert, heeft als belangrijk risico reactivatie van hepatitis B-virus. Ook hepatitis C-virus- en JC-virus-activatie zijn bij rituximab beschreven. Het risico op overige ernstige infecties lijkt bij alle biologicals ongeveer even hoog. Een bijzondere categorie zijn de Janus-kinase (JAK)-remmers, die zorgen voor een verminderde expressie van pro-inflammatoire genen. Van deze middelen is bekend dat ze waarschijnlijk een sterk verhoogd risico op herpes zoster geven. Onderzoek naar de invloed van deze middelen op het microbiom staat nog in de kinderschoenen: alleen van TNF-alfaremming is onderzocht wat dit doet op de darmkolonisatie.

## Summary

The treatment of rheumatoid arthritis has been revolutionized by the advent of biologicals. A known complication of these agents is an increase in the risk of serious infections. This risk is variable depending on the biological class in question. The oldest and most well-known biologicals are the TNF-alpha inhibitors. Because these agents prevent granuloma formation, they form an important risk factor for the reactivation of latent tuberculosis. Tocilizumab inhibits interleukin 6. Abatacept targets T-cell costimulation, inhibiting a robust T-cell response. Rituximab is a monoclonal

antibody that depletes CD20 positive B cells and increases the risk for hepatitis B virus reactivation. Hepatitis C virus and JC virus reactivation have also been described with rituximab use. The risk of other serious infections appears to be about the same for all biologicals. A newer category are the Janus kinase inhibitors, which inhibit the expression of pro-inflammatory genes. These drugs probably greatly increase the risk of herpes zoster. Research on the influence of biological and targeted synthetic agents on the microbiome is still in its infancy: only TNF-alpha inhibitors have been investigated regarding their effect on intestinal colonization.

## Inleiding

Reumatoïde artritis (RA) is een systemische inflammatoire ziekte die met name de kleine gewrichten van de handen en voeten aantast. Zonder adequate therapie leidt RA tot aanzienlijke morbiditeit waarbij extra-articulaire manifestaties en deformatie van gewrichten kan voorkomen.

De pathogenese van RA is complex en nog gedeeltelijk onbekend. Waarschijnlijk is een combinatie van genetische, omgevings- en immunologische factoren doorslaggevend voor het ontstaan van de ziekte.

Tranzo, Tilburg School of Social and Behavioral Sciences, Tilburg University, Tilburg, B. Bergmans, aios medische microbiologie, prof. dr. E. de Vries, bijzonder hoogleraar. Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg, B. Bergmans, aios medische microbiologie, dr. J-L. Murk, arts-microbioloog, prof. dr. E. de Vries, kinderarts, immunoloog. Microvida, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg, dr. J-L. Murk, arts-microbioloog. Lareb Centrum voor Bijwerkingen, 's-Hertogenbosch, prof. dr. E. van Puijenbroek, Hoofd Wetenschap en Onderzoek. Correspondentieadres: B. Bergmans (b.bergmans@etz.nl).

RA kenmerkt zich door synovitis, angiogenese en destructie van kraakbeen en bot in de gewrichten, wat ontstaat door een opeenvolging van inflammatoire reacties. Citrullinatie is een belangrijke eerste stap in de pathogenese van RA, waarbij in lichaamseigen eiwitten het aminozuur arginine vervangen wordt door citrulline. Deze eiwitten worden vervolgens door het lichaam als lichaamsvreemd beschouwd ('auto-antigenen'), en er komt een afweerrespons op gang. Activatie van het innate immuunsysteem, T-cellen en B-cellen en de continue productie van pro-inflammatoire cytokinen (zoals TNF-alfa en verschillende interleukines (IL)) zorgen uiteindelijk voor een vicieuze cirkel van steeds sterkere inflammatie. Hierdoor worden de synoviale cellen gestimuleerd tot deling en invasie van het naastgelegen kraakbeen en raken chondrocyten in apoptose, waardoor kraakbeen degenerereert; vervolgens worden osteoclasten geactiveerd met boterosie tot gevolg.

Een mogelijke verklaring voor het ontstaan van RA hangt samen met dysbiose – een verstoring in de samenstelling en functie van de micro-organismen. Zo kan de orale bacterie *Porphyromonas gingivalis* de citrullinatie van lichaamseigen eiwitten induceren [1], en is een associatie aangetoond tussen periodontitis en RA. In de darm leidt dysbiose mogelijk tot inflammatie en daardoor tot een verzwakking van de epitheliale barrière, waardoor inflammatoire cellen de bloedbaan kunnen verlaten en auto-antistoffen zich kunnen vormen en/of kunnen migreren naar de synovia.

## Behandeling

Zonder tijdige remming van de inflammatoire reactie die bij RA plaatsvindt, kan blijvende schade aan de gewrichten ontstaan. Er bestaan verschillende medicamenten om RA te behandelen. Meestal is een combinatie van (tijdelijke) corticosteroïden, conventionele synthetische 'disease modifying antirheumatic drugs' (csDMARDS) en biologicals of JAK-remmers nodig om tot voldoende lage ziekteactiviteit te komen, waarbij de therapie gedurende de behandeling afhankelijk van de balans tussen de bijwerkingen en de ziekteactiviteit wordt bijgesteld. Het remmen van het immuunsysteem kent echter risico's, zoals een verhoogde kans op infecties. Voor RA-patiënten betekent dit een langdurig verhoogd risico, aangezien zij jarenlang worden

behandeld met vaak diverse middelen tegelijkertijd.

Dit artikel richt zich op de infecties en microbiomveranderingen die optreden als gevolg van het gebruik van de verschillende biologicals en JAK-remmers in de behandeling van RA.

## Klassen biologicals: werkingsmechanismen en infecties

### TNF-alfaremmers

TNF-alfaremmers kwamen op de markt in de jaren 90, en zijn de oudste en meest onderzochte klasse biologicals. Bekende middelen zijn onder andere infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept en certolizumab pegol. TNF-alfaremmers zijn monoklonale antilichamen die binden aan het TNF-alfa cytokine. TNF-alfa heeft een belangrijke functie in de activatie van een robuuste inflammatie reactie: het stimuleert leukocytmigratie door vasodilatatie en expressie van adhesiemoleculen, stimuleert secretie van pro-inflammatoire cytokinen (onder meer IL-1 en IL-6), activeert neutrofielen en eosinofielen en heeft een rol in de differentiatie van monocytten en macrofagen. Daarnaast remt TNF-alfa effectief de groei van intracellulaire pathogenen en speelt het een belangrijke rol in granuloomvorming- en -integriteit.

Doordat TNF-alfa betrokken is bij veel aspecten van de immunerespons, is de verwachting dat het remmen ervan invloed heeft op het ontstaan van allerlei soorten infecties. Het meest berucht bij TNF-alfaremmersgebruik is het ontstaan van actieve tbc. RA-patiënten die behandeld worden met TNF-alfaremmers hebben een twee tot vijf keer verhoogd risico op het ontwikkelen van tbc in vergelijking met RA-patiënten die deze middelen niet krijgen [2,3]. Mogelijk is het risico op infecties door andere intracellulaire bacteriën ook vergroot; een verhoogde incidentie van zowel *Listeria monocytogenes* als *Histoplasma* en *Pneumocystis jirovecii*-infecties is beschreven bij patiënten die TNF-alfaremmers gebruiken [4-7].

De oddsratio (OR) van het ontwikkelen van een zogeheten 'ernstige infectie' (een infectie die resulteerde in opname of overlijden of waarbij er intraveneuze antimicrobiële middelen werden toegepast) tijdens TNF-alfaremmersgebruik is circa 1,27 ten opzichte van gebruik van alleen csDMARD [8].

Dit vertaalt zich in een incidentie van vier tot zes gevallen per 100 patiëntjaren [9]. Dit risico neemt toe bij een hogere dosis. De literatuur over het vóórkomen van herpes zoster laat geen eenduidig beeld zien, waarbij Amerikaanse literatuur geen verhoogd risico rapporteert [10], en Europese literatuur wel (HR 1,8-1,82) [11,12]. Mogelijk is een verschil in het voorschrijven van corticosteroiden hiervoor een verklaring. Doordat TNF-alfa een belangrijke rol speelt in de respons tegen hepatitis B-virus (HBV), komt reactivatie van chronische HBV-infecties frequent voor, vooral als er sprake is van HBsAg-positiviteit: 37 procent van HBsAg-positieve patiënten reactiveert onder behandeling met TNF-alfaremmers, tegenover slechts 5 procent van de patiënten die alleen anti-HB-core-positief zijn [13].

### T-celremming

T-celactivatie vindt plaats door een primair activatiesignaal na binding van het MHC-complex met de T-celreceptor en wordt versterkt door een costimulatorisch signaal na binding van de CD80/86-receptor op de APC met de CD28-receptor op de Th-cel. Naast de activatie van de T-cellen zelf zorgt deze costimulatie voor de productie van IL-6 en TNF-alfa door directe interactie met synoviocyten en macrofagen. Ook regulatoire T-cellen worden gestimuleerd. Ongeveer twee dagen na activatie beginnen T-cellen met de expressie van cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4), die met een hogere affiniteit met de CD28-receptor bindt en daarmee de T-celgemedeerde immuunrespons weer afzwakt. Abatacept is een fusie-eiwit dat het effect van CTLA-4 nabootst door zich met hogere affiniteit aan de CD28-receptor te binden dan CD80/86, waardoor T-celactivatie en productie van IL-6 en TNF-alfa worden geremd.

De incidentie van ernstige infecties bedraagt 1,79 per 100 patiëntjaren bij abatacept-gebruik. Herpes zoster komt voor met een incidentie van 0,09 per 100 patiëntjaren [14,15]. Een studie die RA-patiënten met abatacept langere tijd opvolgde, toonde geen verhoogde load van het Epstein-Barrvirus aan [16].

### B-celremmers

Rituximab bindt aan de CD20-receptor op het oppervlak van de B-cel. Ondanks de decennialange succesvolle behandeling van maligniteiten en auto-immuunziekten met rituximab is het nog altijd

onduidelijk wat de precieze functies van deze receptor zijn en wat de expressie ervan reguleert. Ook is niet duidelijk wat de exacte rol van B-cellen is in het ontstaan van RA. Binding aan de CD20-receptor leidt tot B-celdepletie door apoptose of cytotoxiciteit. CD20 komt tot expressie op de rijpende en rijpe B-cel, maar verdwijnt wanneer deze differentieert naar een plasmacel. Na behandeling wordt de B-celpool binnen zes tot negen maanden door het beenmerg aangevuld. De serumantistoftiters blijven meestal intact of nemen gradueel af, doordat plasmacellen niet worden aangetast. Hypogammaglobulinemie wordt beschreven bij een klein deel van de patiënten, vooral na herhaalde toediening van rituximab, en is geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige infecties [17].

Het risico op ernstige infecties lijkt variabel, waarbij vroege studies geen verhoogd risico lieten zien, maar inmiddels lijkt de incidentie circa 3,94 tot 5,2 per 100 patiëntjaren [15].

De meeste kennis van hepatitis B- en C-activatie bij rituximab is opgedaan als onderdeel van behandeling van hematologische maligniteiten, waarbij rituximab hoger en intensiever wordt gedoseerd. Hepatitis B-activatie is ook bij RA een gekende bijwerking van rituximab, vooral bij HBsAg-positieven. Ook hepatitis C-virusexacerbatie is bij oncologische behandelingen frequent beschreven. Verder zijn meerdere gevallen van progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML) bij rituximab-gebruik gemeld.

### Interleukine-6-remmers

Ook interleukine 6 (IL-6) is een cytokine met veel belangrijke functies. Kort na een infectie beginnen macrofagen en monocyten met de productie van IL-6, die CD4+- en CD8+-T-cellen en B-cellen stimuleert. Ook remt IL-6 regulatoire T-cellen, die de afweerrespons onderdrukken. Verder stimuleert het de osteoclasten en synoviocyten tot de afbraak van bot en kraakbeen. IL-6-remmers zoals tocilizumab zijn gericht tegen de IL-6-receptor.

Ernstige infecties komen bij tocilizumab ongeveer even vaak voor als bij andere biologics. Er zijn slechts weinig data over het voorkomen van herpes zoster of tbc bij tocilizumabgebruik [18]. Door het ontbreken van grootschalig onderzoek is er ook weinig bekend over het risico op HBV-activatie. Waarschijnlijk is dit risico laag [19].

### JAK-remmers

Veel cytokinen die betrokken zijn bij de inflammatoire respons bij RA zijn afhankelijk van kinasen voor de intracellulaire signaaltransductie. Veelal zijn dit Janus-kinasen (JAK's), die kunnen binden op het intracellulaire deel van de cytokinereceptor. Na binding van een ligand aan de receptor treedt een cascade op waarbij uiteindelijk pro-inflammatoire genexpressie wordt gestimuleerd. Tofacitinib is een JAK-remmer die deze signaaltransductie kan remmen. Dit zorgt voor een onderbreking van de inflammatoire vicieuze cirkel door leukocytenactivatie en chemotaxis te stoppen en door het afremmen van pro-inflammatoire cytokineproductie.

Remming van JAK heeft een grote invloed op meerdere componenten van de adaptieve immuniteit [20]. Zo lijkt de hoeveelheid NK-cellen tijdelijk af te nemen en neemt de hoeveelheid Th1- en Th17-cellen af. Ook de mogelijkheid van deze cellen om pro-inflammatoire cytokinen te produceren neemt af. Daarentegen stijgt de hoeveelheid B-cellen om onduidelijke redenen, met juist een verlaging van de hoeveelheid circulerende immuunglobulinen tot gevolg.

Uit klinische studies blijkt dat het risico op een ernstige infectie circa 2,7 tot 3,1 per 100 patiëntjaren bedraagt, waarbij het risico op tbc 0,15 per 100 patiëntjaren lijkt [21]. Daarnaast blijkt er wel een verhoogd risico op herpes zoster te zijn [22,23], ruim tweemaal hoger dan bij de overige RA-populatie en hoger dan bij biologicals.

### Effect van biologicals en JAK-remmers op het microbiom

Hoewel dysbiose mogelijk aan de basis staat van RA, is er nog maar weinig onderzoek gedaan naar de invloed van biologicals en JAK-remmers op het microbiom en een mogelijke normalisatie als gevolg hiervan. Slechts over TNF-alfaremming is iets bekend. Bij patiënten die werden behandeld met etanercept is een verandering in het intestinale microbiom waargenomen: een verhoging van de hoeveelheid *Cyanobacteriae* en *Nostocophycideae* en een verlaging van *Clostridiaceae* en *Delta-proteobacteriae* [24]. Het nader onderzoeken van deze kennishiaten zou kunnen leiden tot meer kennis over potentiële behandelstrategieën voor RA.

### Conclusie

RA is een chronische inflammatoire aandoening met een complexe pathogenese. De introductie van

biologicals en kinaseremmers heeft niet alleen gezorgd voor een revolutie in de behandeling van RA, maar ook voor een beter begrip van de verschillende immunologische routes die een rol spelen bij het ontstaan ervan.

Tegenover de goede effectiviteit van biologicals staat helaas ook een verhoogde kans op ernstige infecties, die in verschillende mate zijn beschreven bij de verschillende middelen. De genoemde getallen moeten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden: de methodologie van de studies loopt erg uiteen en deze zijn veelal samengesteld voor het analyseren van de effectiviteit, en niet de bijwerkingen, in sterk geselecteerde populaties. Opvallend is ook dat er relatief veel bekend is over het voorkomen van ernstige infecties, terwijl er weinig aandacht wordt besteed aan welke specifieke infecties dit betreft. Tevens is vaak onduidelijk in hoeverre de biological alleen verantwoordelijk is voor de verhoogde kans op ernstige infecties, aangezien patiënten geregeld met meerdere immuunsuppressiva worden behandeld. Ook over de kans op reactivatie van chronische virale infecties is weinig bekend. Daarnaast staat onderzoek naar het microbiom bij RA-patiënten die met biologicals worden behandeld nog in kinderschoenen: alleen naar de implicaties van TNF-alfaremming is onderzoek gedaan. Al deze zaken zijn belangrijke kennishiaten bij de behandeling van RA-patiënten en zullen in toekomstig onderzoek beter moeten worden uitgezocht.

### Referenties

1. Mei F, Xie M, Huang X, et al. Porphyromonas gingivalis and Its Systemic Impact: Current Status. Pathogens. 2020;9(11).
2. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;11;345:1098-104.
3. Askling J, Forede CM, Br, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. Arthritis Rheum. 2005;52:1986-92.
4. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. Ann Rheum Dis. 2011;70:616-23.
5. Peña-Sagredo JL, Hernández MV, Fernandez-Llanio N, et al. Listeria monocytogenes infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy: the Spanish Study Group experience. Clin Exp Rheumatol. 2008;26:854-9.
6. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor-alpha blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. Clin Infect Dis. 2015;61:409-17.
7. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Infection risk associated with anti-TNF-alpha agents: a review. Expert Opin Drug Saf. 2015;14:571-82.

8. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:258-65.
9. Raychaudhuri SP, Nguyen CT, Raychaudhuri SK, et al. Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti-TNF agents. *Autoimmun Rev*. 2009;9:67-81.
10. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *Jama*. 2013;309:887-95.
11. Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:229-34.
12. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *Jama*. 2009;301:737-44.
13. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, 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.
14. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(4):Cd007277.
15. Lahiri M, Dixon WG. Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29:290-305.
16. Balandraud N, Texier G, Massy E, et al. Long term treatment with abatacept or tocilizumab does not increase Epstein-Barr virus load in patients with rheumatoid arthritis - A three years retrospective study. *PLoS one*. 2017;12:e0171623.
17. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, et al. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e184169.
18. Ogata A, Kato Y, Higa S, et al. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol*. 2019;29:258-67.
19. Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: a multicentre, prospective, observational study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1051-6.
20. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:318-28.
21. Harrington R, AlNokhatha SA, Conway R. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *J Inflamm Res*. 2020;13:519-31.
22. Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1843-7.
23. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2675-84.
24. Zaiss MM, Joyce Wu H-J, Mauro D, et al. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021;17:224-37.