

Hoofdstuk 3. Biologics - start en stop

INLEIDING

Therapeutische antistoffen die gericht zijn tegen TNF zijn effectief als remissie-inductiebehandeling en onderhoudsbehandeling bij patiënten met ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU). In Nederland zijn infliximab (Remicade®) en adalimumab (Humira®) geregistreerd voor actieve ZvC en CU waarbij er sprake is van niet of onvoldoende reageren op conventionele middelen of intolerantie voor deze medicijnen. Certolizumab-pegol (Cimzia®) is klinisch effectief voor de behandeling van actieve ZvC, maar het is niet geregistreerd in Europa voor deze indicatie. In september 2013 is golimumab (Simponi®) ook in Nederland geregistreerd voor de behandeling van patiënten met CU die onvoldoende respons hebben op conventionele therapieën of intolerant zijn voor deze medicijnen.

Anti-TNF antistoffen hebben een relatief gunstig bijwerkingenprofiel. Bij iedere patiënt dient de therapeutische effectiviteit van anti-TNF therapie afgewogen te worden tegen de mogelijke bijwerkingen en complicaties op de korte en lange termijn. Vervolgstudies zijn nodig met langere follow-up om eventuele cumulatieve bijwerkingen te identificeren.

In dit hoofdstuk zal daarnaast worden ingegaan op de positiebepaling van de integrineremmers, in het bijzonder vedolizumab (Entyvio®), recent geregistreerd voor de behandeling van patiënten met ZvC of CU, waarbij er sprake is van niet of onvoldoende reageren op conventionele middelen of intolerantie voor deze medicijnen.

Nederlands onderzoek heeft aangetoond dat de zorgkosten van patiënten met ZvC en CU voornamelijk bestaan uit het gebruik van anti-TNF therapie, maar desondanks, gecorrigeerd voor inflatie, stabiel zijn over de laatste decade (van der Valk M, 2014). De werkgroep meent dat het zowel vanuit patiëntenperspectief als vanuit economisch oogpunt van belang is het gebruik van anti-TNF antistoffen te kaderen met behulp van zogeheten **Start- en Stopcriteria voor het gebruik van anti-TNF therapie** bij ZvC en CU. De werkgroep gaat kort in op de anti-TNF *biosimilars* die de komende jaren naar verwachting zullen worden geïntroduceerd.

SAMENVATTING IBD RICHTLIJN 2009

In de IBD richtlijn 2009 wordt de medicamenteuze behandeling van ZvC en CU apart besproken waarbij er onderscheid wordt gemaakt tussen remissie-inductie- en onderhoudstherapie. De keuze van de medicamenteuze behandeling hangt onder andere af van de ziektelocalisatie en de mate van ziekteactiviteit.

Ziekte van Crohn: remissie-inductie behandeling met anti-TNF therapie

Anti-TNF therapie, waaronder infliximab en adalimumab, zijn effectief gebleken als remissie-inductiebehandeling en onderhoudsbehandeling van matig tot ernstige ZvC. Met infliximab is de meeste klinische ervaring opgedaan en over infliximab is de meeste literatuur bij IBD-patiënten

beschikbaar. Infliximab is effectief als remissie-inductiebehandeling van matig tot ernstige ZvC (Targan S, 1997). Inductietherapie met infliximab bestaat uit intraveneuze toediening van 5 mg/kg op week 0, 2 en 6. Adalimumab wordt subcutaan toegediend (inductieschema: 160/80 mg op week 0 en 2) en is eveneens effectief als remissie-inductiebehandeling van milde, matige tot ernstige ZvC (Hanauer S, 2006). Adalimumab is effectief bij patiënten die eerder respons op infliximab verloren (secundair falen), dan wel een allergische reactie hadden als gevolg van behandeling met infliximab (Sandborn W, 2007). Een derde anti-TNF antistof (certolizumab, merknaam: Cimzia®) wordt slechts kort in de 2009 richtlijn besproken. Ondanks het feit dat subcutane toediening met certolizumab-pegol (400 mg op week 0, 2 en 4) klinisch effectief leek als inductietherapie van milde, matige tot ernstige ZvC, is dit middel niet geregistreerd in Europa voor ZvC, maar wel als derdelijns middel in onder andere de Verenigde Staten en Zwitserland (Schreiber S, 2005; Sandborn W, 2007; Schreiber S, 2007). Inmiddels verschenen verscheidene publicaties die *effectiveness* van certolizumab bij ZvC-patiënten onderschrijven.

Ziekte van Crohn: onderhoudsbehandeling met anti-TNF therapie

Anti-TNF therapie is effectief als onderhoudstherapie voor ZvC. Dit geldt voor behandeling met infliximab (5 mg/kg iedere 8 weken) (Hanauer S, 2002), adalimumab (40 mg iedere 2 weken) (Colombel J, 2007; Sandborn W, 2007) en naar oordeel van de auteurs ook met certolizumab-pegol (400 mg iedere 4 weken) (Schreiber S, 2005).

Step-up versus top-down behandeling³

De Richtlijn 2009 gaat uit van de zogeheten *step-up* strategie, dat wil zeggen dat volgens een vast patroon (immunosuppressieve) middelen na elkaar worden gebruikt nadat gebleken is dat de aanvankelijk voorgeschreven medicatie niet (meer) effectief is. Deze strategie is onderwerp van debat: enerzijds kan met betrekkelijk milde en veelal in eerste instantie relatief goedkope middelen een deel van de patiënten goed behandeld worden, anderzijds kan het vinden van een effectief medicament lang duren, dat los van een ongunstige situatie voor de patiënt mogelijk ook kan leiden tot blijvende schade aan het maagdarmkanaal (Pariante B, 2011).

In een gerandomiseerde studie in opeenvolgende patiënten met ZvC is *step-up* therapie met *top-down* behandeling vergeleken, waarbij in de *top-down* groep is gestart met een combinatie van infliximab en azathioprine bij een eerste presentatie van actieve ziekte. De intensieve *top-down* behandeling met gecombineerde immunosuppressie was effectiever dan de conventionele *step-up* behandeling voor het induceren van corticosteroidvrije klinische remissie (D'Haens G, 2008).

³ *Step-up* therapie gaat uit van een vaste volgorde van inzetten van (immunosuppressieve) medicamenten, na elkaar, waarbij de eerst/eerder gebruikte stap ineffectief is gebleken

Top-down therapie behelst het inzetten van de krachtigste medicament(groep)en bij (eerste) presentatie van ziekte, zo mogelijk in combinatie, meestal gedurende een korte periode met het oogmerk op termijn de chronische ziekte beter in te dammen.

Behandeling van Crohnse fistels met anti-TNF therapie

Infliximab (5 mg/kg) is effectief voor de behandeling van perianale fistels (Present D, 1999; Sands B, 2004), waarbij geadviseerd wordt een MRI te verrichten ter uitsluiting van een onderliggend abces voordat gestart wordt met infliximab. De ACCENT II studie toonde aan dat infliximab tevens effectief kan zijn als behandeling van andere fistels, zoals rectovaginale fistels (Sands B, 2004). Het effect op lange termijn valt echter tegen, zeker indien uitgedrukt als percentage patiënten zonder perianale klachten. De recidiefkans na staken van anti-TNF therapie is hoog.

Colitis ulcerosa: inductietherapie en onderhoudsbehandeling met anti-TNF therapie

Infliximab (5 mg/kg) (Rutgeerts P, 2005) en adalimumab (Reinisch W, 2011; Sandborn W, 2012) zijn beide effectief als remissie-inductie therapie en onderhoudsbehandeling van CU. Voor ernstige corticosteroïdresistente CU is infliximab in een eenmalige dosering van 5 mg/kg effectief als inductietherapie (Jarnerot G, 2005).

Immunogeniciteit en anti-TNF therapie

Het trachten te voorkomen of beperken van immunogeniciteit bij patiënten die behandeld worden met anti-TNF therapie is van belang voor onder andere therapierespons. In de richtlijn 2009 wordt geadviseerd om bij behandeling met infliximab gelijktijdig of al eerder te beginnen met een immunosuppressivum (thiopurine of methotrexaat) om de kans op antistofvorming gericht tegen het TNF-blokkerende medicijn te verkleinen of te voorkomen, in ieder geval in de eerste maanden na start met infliximab (Farrell R, 2003; Vermeire S, 2007; van Assche G, 2008). Waakzaamheid is echter geboden voor zeldzame bijwerkingen bij langdurige gecombineerde immunosuppressieve behandeling (Mackey A, 2007).

Infliximab versus adalimumab

Een voorkeur voor infliximab of adalimumab is niet uitgesproken bij ontbreken van vergelijkende studies voor ZvC en CU. Beide middelen hebben specifieke karakteristieken die gebruik bij specifieke patiëntengroepen aantrekkelijk kunnen maken. Hoe lang onderhoudsbehandeling met anti-TNF therapie moet worden gecontinueerd is onvoldoende onderzocht. Aangenomen moet worden dat, na toepassen van een *step-up strategie*, onderhoudstherapie met anti-TNF therapie eerder jaren dan maanden moeten worden voortgezet.

SAMENVATTING HUIDIGE LITERATUUR

Indicaties voor behandeling met anti-TNF therapie

Infliximab en adalimumab zijn geregistreerd voor patiënten met actieve ZvC en CU die onvoldoende respons hebben op corticosteroiden en/of een immunosuppressivum (thiopurine of methotrexaat), of die dergelijke behandelingen niet verdragen, dan wel indien het gebruik van immunosuppressiva gecontra-indiceerd is. Infliximab is geregistreerd voor de behandeling van fistelende ZvC waarbij er sprake is van onvoldoende respons op conventionele behandelingen, zoals antibiotica, drainage en immunosuppressiva. Golimumab (Simponi®) is een volledig gehumaniseerde anti-TNF antistof dat subcutaan wordt toegediend. Sinds september 2013 is golimumab in Nederland geregistreerd voor de behandeling van patiënten met actieve CU die onvoldoende respons hebben op conventionele therapieën of intolerant zijn voor deze medicijnen (Sandborn W, 2014). Het inductieschema dat voor golimumab wordt gehanteerd is 200 mg op week 0 en 100 mg op week 2. Onderhoudstherapie met golimumab bestaat uit 4 wekelijkse subcutane injecties met 50 mg (lichaamsgewicht < 80 kg) of 100 mg (≥ 80 kg). Prospectieve vergelijkende studies bij patiënten met ZvC en CU waarbij de effectiviteit en veiligheid tussen verschillende anti-TNF antistoffen *head to head* met elkaar zijn vergeleken ontbreken. De effectiviteit van infliximab en adalimumab zijn getalsmatig min of meer vergelijkbaar voor ZvC, waarbij opgemerkt dient te worden dat onder andere de studiepopulaties tussen de onderzoeken verschillen. Ook in de Nederlandse setting lijken beide middelen vergelijkbaar effectief (Kestens C, 2013). Met infliximab is de meeste klinische ervaring opgedaan bij de behandeling van ZvC en CU en van infliximab is ook de meeste op IBD betrekking hebbende literatuur beschikbaar. Ondanks aangetoonde klinische effectiviteit van het anti-TNF antistof-fragment certolizumab-pegol bij ZvC (primaire eindpunt: klinische respons) (Sandborn W, 2007; Schreiber S, 2007), ook aangevuld met gegevens uit verscheidene recentere *case series*, is het effect op slijmvliesherstel (*mucosal healing*) zeer beperkt, wat een aanwijzing kan zijn dat het onvoldoende krachtig therapeutisch effectief is als anti-TNF antistof van eerste keuze. In de zogeheten MUSIC trial werd specifiek gekeken naar endoscopische respons, een eindpunt dat beter reproduceerbaar lijkt, waarbij slijmvliesherstel in slechts 4% en 8% van de certolizumab-pegol behandelde ZvC patiënten werd gezien op de 10^e week en de 50^e week van studie (Colombel J, 2013). De beslissing welke anti-TNF antistof te gebruiken in de dagelijkse klinische praktijk hangt onder andere af van persoonlijke ervaring van de behandelaar, geprefereerde wijze van toediening en daarmee vooral in belangrijke mate van de voorkeur en mogelijkheden van de patiënt, teneinde adherentie te optimaliseren. In dit kader is het gezien het aangrijpingspunt en de aviditeit van golimumab zeer aannemelijk dat golimumab ook werkzaam is bij de ZvC en dus rationeel ingezet kan worden bij antistofvorming tegen geregistreerde anti-TNF antistoffen infliximab en adalimumab, zo zeer dat ook geldt voor het in Zwitserland en de Verenigde Staten van Amerika door FDA geregistreerde certolizumab. Voor aanvullende details zie: ECCO (Dignass A, 2010, 2012) en AGA richtlijn (Lichtenstein G, 2009; Kornbluth A, 2010).

Behandeling van Crohnse fistels met anti-TNF antistoffen

De effectiviteit van infliximab voor de behandeling van fistels, in het bijzonder perianale fistels, is beter gedocumenteerd dan voor andere anti-TNF antistoffen (Present D, 1999; Sands B, 2004 van Assche G, 2010). Adalimumab lijkt tevens een effectieve therapeutische optie voor actieve perianale fistels (Colombel J, 2007; Colombel J, 2009; Dewint P, 2013). De werkgroep adviseert infliximab of adalimumab als inductietherapie en onderhoudsbehandeling voor patiënten met symptomatische fistelende ZvC. In geval van actieve fisteling draagt gelijktijdige behandeling

met antibiotica (ciprofloxacin) bij aan een betere respons op de korte termijn (Dewint P, 2014). Tot op heden zijn er geen gerandomiseerde studies verricht naar de medicamenteuze behandeling van niet-perianale fistels, zoals rectovaginale of enterocutane fistels. De werkgroep adviseert de behandeling van symptomatische perianale en niet-perianale fistels te bespreken in een multidisciplinair team waarbij voldoende (lokale) expertise beschikbaar is. Adequate (chirurgische) drainage van alle aanwezige abscessen, eventueel in combinatie met een antibioticum (metronidazol, ciprofloxacin of andere de intestinale flora breed dekkende antibiotica) is essentieel voordat gestart wordt met anti-TNF therapie.

Bij voorkeur anti-TNF therapie starten in combinatie met een immunosuppressivum

Combinatiebehandeling van anti-TNF therapie met een thiopurinederivaat, en mogelijk andere immunosuppressiva, is effectiever dan monotherapie met elk van de afzonderlijke middelen bij ZvC en CU, zoals in het bijzonder voor infliximabgebruik is gedocumenteerd. In de zogenaamde SONIC trial is de effectiviteit van combinatiebehandeling van azathioprine met infliximab onderzocht ten opzichte van behandeling met elk van de twee afzonderlijke middelen voor het induceren en behouden van klinische remissie bij de ZvC (Colombel J, 2010). In deze driearmige gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie zijn patiënten geïnculdeerd met actieve ZvC die naïef waren voor immunosuppressiva en anti-TNF therapie. Na randomisatie kregen patiënten infliximab (5 mg/kg op week 0, 2, 6 en vervolgens iedere 8 weken), azathioprine (2,5 mg/kg per dag) of combinatiebehandeling met azathioprine en infliximab. De studiemedicatie werd voortgezet tot en met week 30 en de primaire uitkomstmaat was corticosteroïdvrije klinische remissie na 26 weken. Klinische remissie werd vaker bereikt bij patiënten die behandeld werden met infliximab monotherapie en infliximab-azathioprine combinatietherapie dan bij azathioprine monotherapie. De grootste effectiviteit werd gezien bij de combinatiebehandeling. Slijmvliesherstel, een goed objectiveerbaar eindpunt, werd gerapporteerd in 17 % van de patiënten met azathioprine-monotherapie, in 30% bij infliximab-monotherapie en in 44% van de patiënten in de infliximab-azathioprine combinatietherapie groep (op week 26). Er werden geen relevante verschillen gevonden in het aantal bijwerkingen, met inbegrip van ernstige infecties, tussen de verschillende behandelgroepen in het eerste jaar (Colombel J, 2010; Siegel C, 2012).

Overeenkomstig deze bevindingen is in onderzoek bij patiënten met actieve CU die behandeld werden met infliximab-azathioprine combinatietherapie versus infliximab- of azathioprinemonotherapie aangetoond dat corticosteroïdvrije klinische remissie vaker wordt bereikt in de combinatietherapiegroep (SUCCESS trial; Panaccione R, 2014). Opgemerkt dient te worden dat de follow-up periode van 16 weken relatief kort was, te meer omdat het optimale effect van thiopurines wordt waargenomen na 2 tot 4 maanden behandeling. Daarnaast werd in deze studie geen *therapeutic drug monitoring* toegepast en werd de inclusie vroegtijdig gestopt waarbij minder dan de helft van de beoogde 600 patiënten geïnculdeerd werden. De resultaten van deze twee vergelijkende studies dienen afgewogen te worden tegen de mogelijke bijwerkingen op de lange termijn, zoals opportunistische infecties en het risico op het ontstaan van maligniteiten. Hierdoor is vanwege de korte looptijd van de SONIC en SUCCESS studies verdere evaluatie van lange termijneffecten aangewezen.

Uit de SONIC en SUCCESS studies kan worden geconcludeerd dat immunosuppressie-naïeve patiënten met ZvC en CU, waarbij er een indicatie is te starten met infliximab, bij voorkeur combinatiebehandeling wordt gegeven met een thiopurine. Als alternatief kan gekozen worden methotrexaat te geven in combinatie met een anti-TNF antistof. Een vergelijkende studie tussen combinatiebehandeling met methotrexaat en infliximab versus infliximab monotherapie bij patiënten met ZvC liet echter na één jaar follow-up geen verschil zien in corticosteroïdvrije klinische remissie tussen beide behandelgroepen (Feagan B, 2013). In deze studie werden alle patiënten eerst behandeld met een prednison-inductiekuur waardoor de interpretatie van deze resultaten lastig is.

Indien anti-TNF therapie geïndiceerd is bij hoog risicopatiënten, dan is de optimale behandelstrategie een combinatietherapie bestaande uit een anti-TNF antistof en een immunosuppressivum (thiopurine of methotrexaat bij ZvC). Indien de patiënt reeds een immunosuppressivum krijgt, bij adequate spiegels, kan in de meeste gevallen worden volstaan met het toevoegen van anti-TNF therapie. De eventuele risico's van combinatietherapie dienen in ogenschouw te worden genomen, vooral bij kinderen, en bij jonge, mannelijke volwassenen zo zeer als bij ouderen (Siegel C, 2009).

Veilig gebruik van anti-TNF therapie

Als altijd moeten de gewenste therapeutische effecten van anti-TNF therapie afgewogen worden tegen de potentiële risico's zoals infecties en maligniteiten (Hoentjen F, 2009); zie daartoe tevens richtlijn 'Verantwoord gebruik van biologicals' (www.mdl.nl/uploads/240/894/Richtlijn_biologicals_geautoriseerd.pdf). Voordat anti-TNF therapie gestart wordt, dient onder andere een latente TBC-infectie te worden uitgesloten door middel van een *interferon-gamma release assay*, een (aanvullende) Mantouxtest, waarvan de betrouwbaarheid momenteel minder is, en zeker nog een thorax-röntgenfoto (Rahier J, 2014) en moet de vaccinatiestatus geüpdatet worden (Rahier J, 2014), zie hiertoe ook hoofdstuk 5. van deze handleiding. Het gebruik van anti-TNF therapie is geassocieerd met opportunistische infecties. Uit de TREAT registratiedata uit de Verenigde Staten (follow-up > 5 jaar) blijkt dat behandeling met infliximab geassocieerd is met een licht verhoogd risico op ernstige infecties (Lichtenstein G, 2012). Voornamelijk lijkt er sprake van een verhoogd risico op infecties bij het gelijktijdig gebruik van anti-TNF therapie en immunosuppressiva (Lichtenstein G, 2008; Toruner M, 2008; Hoentjen F, 2009; Lichtenstein G, 2012; Rahier J, 2009). Echter, in een recente *gepoolde* analyse van infliximab-, adalimumab- en certolizumab-pegol-studies werden geen statistisch relevante verschillen gevonden in het voorkomen van ernstige infecties bij anti-TNF therapie vergeleken met placebo. Hetzelfde werd ook in een andere studie gemeld waarbij in geval van combinatietherapie versus monotherapie met anti-TNF of azathioprine gelijke bijwerkingpercentages werden gemeld (Dassopoulos T, 2013). Aangaande maligniteiten lijkt er geen verschil te zijn tussen infliximab behandelde patiënten met ZvC versus patiënten die andere behandelingen kregen (Lichtenstein G, 2008, 2012; Williams C, 2014). Het risico op lymfomen lijkt echter verhoogd te zijn bij combinatietherapie van een anti-TNF antistof met een thiopurine (Beaugerie L, 2009; Herrinton L, 2011; Dassopoulos T, 2013). In een meta-analyse blijkt het gebruik van anti-TNF therapie geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op non-Hodgkin lymfomen in vergelijking met de algemene populatie, waarbij het absolute risico laag blijft (6,1/10.000 patiëntjaren) (Siegel C, 2009). Studies met een langere cumulatieve follow-up

zijn gewenst voor een betere schatting van het risico op het ontstaan van maligniteiten (lymfomen en solide tumoren zoals huidkanker) bij patiënten die behandeld worden met anti-TNF therapie (Hudesman D, 2013), met en zonder immunosuppressiva (Karran P, 2008; Attard N, 2012). Anti-TNF therapie wordt gecontra-indiceerd geacht bij patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten in de vijf voorgaande jaren voor start met anti-TNF therapie (met uitzondering van niet-melanoom huidkanker), bij lymfoproliferatieve aandoeningen, bij ernstig congestief hartfalen of bij demyeliniserende neurologische aandoeningen. Deze aanbeveling is geenszins onderbouwd door klinisch onderzoek.

Conclusies huidige literatuur

- Infliximab (Remicade®) en adalimumab (Humira®) zijn in Nederland geregistreerd voor behandeling van matige tot ernstige actieve ZvC en CU waarbij patiënten onvoldoende gereageerd hebben op een corticosteroïd en/of een immunosuppressivum, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. Golimumab (Simponi®) is sinds medio 2013 geregistreerd voor CU, waarbij klassieke immunosuppressieve therapie niet succesvol bleek.
- De verschillende spécialités hebben onderling verschillen in werkzaamheid en toepasbaarheid die relevant zijn voor toepassing in de klinische praktijk.
- Anti-TNF therapie heeft een relatief gunstig bijwerkingprofiel; vervolgstudies met langere follow-up zijn echter gewenst.
- Combinatiebehandeling van infliximab met een thiopurinederivaat (en mogelijk ook andere anti-TNF therapieën en immunosuppressiva) is effectiever dan monotherapie met de afzonderlijke middelen bij ZvC en CU, waarbij de overtuigendste data bestaan voor immunosuppressie-naïeve patiënten. Indien er een indicatie bestaat voor behandeling met infliximab dan is combinatietherapie met een thiopurine de behandelstrategie van voorkeur. Ten aanzien van de overige anti-TNF therapieën en methotrexaat zijn de gegevens minder eenduidig.
- De eventuele risico's van combinatietherapie, met name op de lange-termijn, dienen in overweging te worden genomen, vooral bij kinderen, jongvolwassen mannen en ouderen.

OVERWEGINGEN

Selecteren van patiënten voor behandeling met anti-TNF therapie

Niet alle patiënten komen in aanmerking voor behandeling met anti-TNF therapie, zo valt te leren uit de *top-down* studie (D'Haens G, 2008). Het op juiste wijze selecteren van patiënten is cruciaal opdat deze middelen efficiënt en verantwoord kunnen worden ingezet. Met betrekking tot de zogenaamde Startcriteria voor de behandeling met anti-TNF therapie is er voor gekozen om ZvC en CU samen te behandelen. Klinische kenmerken van de patiënt, medische voorgeschiedenis (zoals eerdere reactie op andere medicijnen), eventuele co-morbiditeit,

bevindingen bij diagnostisch onderzoek en voorkeur van de patiënt, spelen hierbij een belangrijke rol.

Startcriteria voor anti-TNF therapie

Naast de klassieke indicaties voor anti-TNF therapie, zijnde actieve ziekte waarbij conventionele middelen falen en corticosteroidresistentie ofwel -refractaire, actieve ziekte, wordt voortvarender gebruik van anti-TNF therapie aanbevolen (Colombel J, 2010; Panaccione R, 2014). In verschillende studies is anti-TNF therapie namelijk effectiever gebleken dan de klassiek gebruikte middelen als prednison en thiopurines. Patiënten die een groter risico hebben op het falen van corticosteroiden of conventionele immunosuppressieve therapieën, zijn daarmee kandidaten voor vroege behandeling met anti-TNF therapie. Deze zogeheten *accelerated* anti-TNF strategie is voorgesteld indien er sprake is van één of meer klinische kenmerken die hieronder beschreven worden (Allez M, 2002; Beaugerie L, 2006; Loly C, 2008; Seksik P, 2007; Louis E, 2012):

- Aanwezigheid van grote/diepe zweren bij endoscopie
- Recidief van de ziekte na darmresectie(s) in de voorgeschiedenis
- Uitgebreide of proximale dunne darm betrokkenheid (ZvC)
- Aanwezigheid van symptomatische fistel(s) (ZvC)

Toepassing van deze criteria kunnen behulpzaam zijn, doch zijn niet bewezen effectief in termen van verbeterd beloop van ziekte, zoals uit een Canadese trial bleek (Khanna R, 2014, ECCO, of Feagan B, 2014, DDW)

De thans veel aangeprezen, en wellicht niet helemaal scherp omschreven, *personalized* (behandelen op basis van het persoonlijke profiel van patiënt en individuele ziektebeloop) of *treat-to-target* (doorbehandelen tot slijmvliesherstel (*mucosal healing*)) strategie in plaats van totdat klinische remissie is opgetreden, is nog te beschouwen als experimenteel⁴ (Mosli M, 2014). Zie verder in hoofdstuk 2.

⁴ *Treat-to-target* therapie is een therapie waarbij een technisch einddoel, meestal een objectieve maat voor het verdwijnen van inflammatie, wordt nagestreefd en niet (noodzakelijkerwijze) het verdwijnen van klachten.

Personalized therapy is een therapeutische strategie waarbij de gebruikte middelen gekozen worden op basis van klinische, biochemische, genetische of anderszins profilerende eigenschappen van de patiënt, meer dan dat een algemene populatie-gebaseerde strategie wordt gevolgd.

Accelerated-use therapy duidt op het vroeg inzetten van de krachtigst beschikbare geneesmiddelen (meestal in dit verband anti-TNF therapie) bij patiënten met een voorspeld ongunstig beloop van ziekte.

Timing van behandeling: vroege introductie van anti-TNF is geassocieerd met gunstiger uitkomst van therapie

Behandeling met anti-TNF therapie is vaker succesvol bij patiënten met een korte(re) ziektegeschiedenis, een karakteristiek die anti-TNF therapie overigens met de meeste anti-inflammatoire therapieën gemeen heeft (Schreiber S, 2007; Hyams J, 2007; D'Haens G, 2008; Dignass A, 2010, 2012). Initiatie van anti-TNF behandeling vroeg in het verloop van de ziekte leidt tot snellere klinische remissie dan wanneer behandeld wordt volgens de conventionele *step-up* behandeling (D'Haens G, 2008). In de CHARM studie (waarin adalimumab is gebruikt) werd een remissiepercentage vastgesteld bij 60% van patiënten met ZvC die een ziektegeschiedenis van minder dan 2 jaar hadden versus 40% bij patiënten met een langere ziekteduur (> 2 jaar), een statistisch significant verschil (Colombel J, 2007). Opvallend is dat naast snellere respons, ook het effect op de langere termijn gunstiger lijkt te zijn. Zo is het recidiefpercentage van vroeg met anti-TNF behandelde patiënten lager dan dat van conventioneel *step-up* behandelde patiënten, zo is gezien bij langere *follow-up* van de *top-down* studie, een effect dat mogelijk samenhangt met een zogeheten *lead-time bias* (Baert F, 2010).

Onderhoudstherapie met infliximab is effectief in het voorkomen van postoperatief recidief van ZvC na een ileocecaal resectie (Yamamoto T, 2009; Regueiro M, 2014). Observationeel en vergelijkend onderzoek heeft aangetoond dat behandeling met adalimumab postoperatief recidief van de ZvC kan voorkomen bij hoog risicopatiënten (Aguas M, 2012; Savarino E, 2013), alhoewel deze bevindingen niet eenduidig lijken te kunnen worden gereproduceerd in recent uitgevoerde trials.

Alhoewel precieze risicogroepen niet optimaal zijn af te bakenen, zo min als duidelijk is hoe lang anti-TNF therapie moet worden voortgezet, adviseert de werkgroep vanwege de beschreven therapeutische voordelen bij patiënten met slechte prognostische karakteristieken van ZvC of CU, behandeling met anti-TNF therapie voortvarend te overwegen, bij voorkeur een anti-TNF therapie (infliximab) in combinatie met een immunosuppressivum (Colombel J, 2010; Panaccione R, 2014).

Combinatietherapie: hoe lang continueren?

De werkgroep adviseert om combinatietherapie minimaal voor de duur van één jaar te continueren, indien de behandeling effectief is en goed wordt verdragen. Bij patiënten die na een trager voortraject uiteindelijk anti-TNF therapie voorgeschreven kregen, is het verstandig deze periode (aanzienlijk) langer voort te zetten, gezien de hoge recidiefkans.

Na één jaar kan er voor worden gekozen ofwel de anti-TNF medicatie dan wel de immunosuppressivum te stoppen afhankelijk van de voorgeschiedenis en indien er sprake is van overtuigende tekenen van remissie (zie stop-criteria hieronder); dit betekent concreet dat er altijd een endoscopie zal moeten worden verricht. De beslissing welk medicijn te stoppen en welk geneesmiddel te continueren dient op individuele basis gemaakt te worden. Of combinatietherapie ook de therapie-uitkomst met adalimumab en golimumab kan verbeteren is tot op heden niet goed onderzocht, maar lijkt aannemelijk gezien het overeenkomstig geachte werkingsmechanisme. En daarmee de vooronderstelde synergie.

Vervolgonderzoek zal zich verder moeten richten op de economische consequenties van combinatietherapie.

Effectiviteit van een tweede behandelingsperiode met infliximab of bij switchen tussen anti-TNF therapieën

Prospectieve data hieromtrent zijn schaars. Enerzijds is er de SWITCH trial, waarbij electieve omzetting van infliximab naar adalimumab bij patiënten met stabiele ziekte van Crohn geassocieerd was met verlies van effectiviteit en meer bijwerkingen (van Assche G, 2012). Ook in een Nederlands universiteitsziekenhuis werden gelijken bevindingen gedaan na overzetten van infliximab op adalimumab (Hoentjen F, 2013). Het electief 'switchen' van anti-TNF antistoffen wordt derhalve afgeraden, indien de therapie effectief is en goed wordt verdragen. Anderzijds is er in een studie aangetoond dat na staken van infliximab bij patiënten in (langdurige) remissie, bij 93% van die patiënten opnieuw remissie kan worden geïnduceerd door herbehandeling met infliximab als zich een nieuwe opvlamming voordoet (Louis E, 2012).

De effectiviteit van herbehandeling met infliximab na eerder staken van de onderhoudsbehandeling met infliximab bij patiënten met de ZvC is eveneens, weliswaar retrospectief, onderzocht in een patiëntencohort van twee tertiaire IBD-klinieken in Nederland. In dit cohort werd bij de primaire onderhoudsbehandeling met infliximab een 5-jaarseffectiviteit (*sustained benefit*) van 56% gevonden, waarbij het gelijktijdig gebruik met thiopurines geassocieerd was met betere effectiviteit. Een tweede behandelingsperiode met infliximab bleek voor patiënten met een goede respons even effectief vergeleken met de eerdere behandelingsperiode met hetzelfde geneesmiddel; wel werd de therapie vaker gestaakt vanwege bijwerkingen (Eshuis E, 2013).

Ander onderzoek van recente datum heeft aangetoond dat de meerderheid van patiënten met ZvC baat heeft bij een tweede behandeling met infliximab na eerdere behandeling met infliximab en adalimumab. Herstarten van infliximab na eerder sequentieel falen van infliximab en adalimumab bleek effectief in 62% van de patiënten bij een follow-up van 18 maanden (Brandse J, 2014). In deze retrospectieve studie kregen twee van de 29 patiënten een anafylactische reactie na herstart van de infliximab. Interpretatie van de klinische betekenis van deze cohorten voor de dagelijkse praktijk is evenwel moeilijk; de werkgroep adviseert bij falen van twee anti-TNF therapieën te switchen van therapeutische klasse dan wel chirurgisch ingrijpen te overwegen. Bij herstarten van behandeling met infliximab (of andere anti-TNF antistoffen) is uit praktisch oogpunt veelal gekozen voor premedicatie met prednison en eventueel ook, zij het met weinig bewezen effect, een antihistaminicum (zoals clemastine (Tavegil®)) waardoor, wederom naar ervaring, een betere verdraagbaarheid.

Stopcriteria voor anti-TNF therapie

Een eminente vraag is of en wanneer behandeling met anti-TNF therapie gestopt kan worden bij patiënten die in langdurige remissie zijn. Het stoppen van de behandeling met anti-TNF therapie kan worden overwogen om verschillende redenen: voorkeur van de patiënt, veiligheid op de

lange termijn (dit geldt in het bijzonder voor combinatiebehandeling met anti-TNF therapie en een thiopurine (Hoentjen F, 2009; Colombel J, 2010; Panaccione R, 2014), zwangerschap (zie hoofdstuk 6 van deze handleiding) en, vanwege de hoge investeringskosten die behandeling met anti-TNF therapie inhouden, onvermijdelijk ook economische redenen. Financiële overwegingen mogen nooit doorslaggevend zijn om onderhoudsbehandeling met anti-TNF therapie te stoppen.

Het criterium waaraan minimaal voldaan moet worden voordat een verantwoorde overweging kan worden gemaakt om anti-TNF therapie te stoppen, is een *aantoonbare, volledige remissie: klinische, biologische én endoscopisch*. De definitie van een volledige remissie is daarmee: klinische, biologische (lage inflammatoire testen, bijvoorbeeld C-reef proteïne ≤ 5 mg/l en fecaal calprotectine ≤ 300 $\mu\text{g/g}$, afhankelijk van lokale referentiewaarden) én endoscopische remissie (dat is afwezigheid van endoscopisch aantoonbare ulceraties) (Louis E, 2012). Voor iedere patiënt dient de afweging anti-TNF therapie te stoppen op individuele basis genomen te worden. Een belangrijke factor die in ogenschouw dient te worden genomen is wat de indicatie was voor behandeling met anti-TNF therapie. Indien er sprake was van bijvoorbeeld uitgebreide betrokkenheid van de dunne darm of van complexe perianale fistels dient overwogen te worden de combinatiebehandeling met anti-TNF therapie (zeer lang) te continueren, juist omdat een goed en medisch verantwoord alternatief ontbreekt.

Fibroserende stenoserende ZvC zonder actieve inflammatie

Patiënten met ZvC en een fibroserende stenose zonder aanwijzingen voor een actieve inflammatoire component, ook wel 'koude stenose' genoemd, vast te stellen met behulp van laboratoriumonderzoek (CRP, fecaal calprotectine, eventueel trombocytgetal en albumine), radiologie of endoscopie, al dan niet in combinatie, hebben een slechte respons op (doorgaande) behandeling met anti-TNF therapie (Lichtenstein G, 2006; Louis, 2007; Colombel J, 2010; Tielbeek J, 2013). Anti-TNF therapie is derhalve niet geïndiceerd indien er sprake is van één of meer symptomatische, fibroserende, Crohnse stenoses zonder dat er aanwijzingen zijn voor actieve inflammatie. Bij klinisch vastgestelde intestinale passageklachten is een chirurgische interventie of een endoscopische dilatatie de aangewezen strategie, in het bijzonder indien er sprake is van prestenotische dilatatie bij beeldvorming.

Overige registratie-indicaties anti-TNF therapie

Naast ZvC en CU is infliximab geregistreerd voor reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, artritis psoriatica, psoriasis en juveniele ZvC en CU (vanaf 6 jaar) (SPC Remicade: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

Naast ZvC en CU is adalimumab geregistreerd voor de volgende indicaties: reumatoïde artritis, polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, axiale spondylartritis, spondylitis ankylopoetica, artritis psoriatica, psoriasis en juveniele ZvC (vanaf 6 jaar) (SPC Humira: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

Golimumab is geïndiceerd voor behandeling van reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylosans en CU (SPC Golimumab: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf).

Biosimilars

Het patent op infliximab loopt in 2014 af in Nederland. *Biosimilars* (generieke biologicals) zijn biologische geneesmiddelen die in grote mate gelijk zijn aan het referentieproduct (dat is een geregistreerde *originator*) in termen van farmacologische structuur (Gecse K, 2013). Eveneens moet een dossier worden overlegd dat gelijkwaardigheid van kwaliteit, veiligheid en effectiviteit aannemelijk maakt. De productie van *biologicals* is complex en minimale veranderingen van het molecuul kunnen leiden tot veranderde uitkomsten in werkzaamheid en veiligheid. Infliximab *biosimilar* is recent geregistreerd door EMA (*European Medicines Agency* = Europese Registratie Autoriteit) voor alle indicaties waarvoor de *originator* Remicade® is geregistreerd (afkomstig van één producent uit Zuid-Korea, Celltrion, met Benelux-licentiehouders Medipharm, en een licentiehouders/mede-eigenaar uit de Verenigde Staten, Hospira). Verscheidene van de farmaceutisch (financieel) succesvolle biologicals zitten in de pijplijn voor registratie, waaronder de bekende biologicals voor IBD-indicaties. De komende jaren worden goedkeuringsprocedures van alle veelgebruikte biologicals (*'originators'*) als *biosimilars* verwacht bij en door zowel FDA als EMA.

Biosimilars zullen waarschijnlijk een aanzienlijke impact hebben op de markt aangezien ze naar verwachting goedkoper zullen zijn dan de referentieproducten. Tot dusver zijn geen data gepubliceerd over *biosimilar*-gebruik bij patiënten met ZvC of CU. Behoudens het registratieproces, kan er op dit moment geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit en immunogeniciteit van deze producten; de grote mate van vergelijkbaarheid met de *originators* en de nauwkeurige procedure bij de EMA zijn vooralsnog geruststellend. Zo blijven werking, het bijwerkingenprofiel en de veiligheid van *biosimilars* evenwel belangrijke aandachtspunten. Daar waar starten van een *biosimilar* bij anti-TNF naïeve patiënten te overwegen valt, zij het met uitdrukkelijke toelichting aan de patiënt, adviseert de werkgroep, gelijk de Orde van Medische Specialisten, niet van een biological (*originator*) naar de *biosimilar* over te stappen, vanwege het risico van effectiviteitsverlies (of bijwerking) bij overstap naar een tweede biological en de vooralsnog niet benoembare voordelen voor een patiënt. Ook bij een eerste keer gebruik van infliximab (bijvoorbeeld na eerder adalimumab-gebruik) kan in plaats van een *originator* de *biosimilar* worden voorgesteld. Na een zogeheten *drug holiday*, dat is een interval van zes maanden na laatste toediening van infliximab (Remicade®), is herstarten met een *biosimilar* niet aan te raden; eventuele bijwerkingen op infusie treden in deze situatie vaker op en, indien zo, dan is onduidelijk of dit te maken heeft met antistofvorming tegen infliximab of met specifieke problematiek ten gevolge van het starten van een 'nieuw' geneesmiddel, zijnde de *biosimilar*. De werkgroep is zich bewust dat dit belangrijk onderzoeksvelden zijn, waarbij switchen binnen één specifiek product mogelijk zonder effectiviteitsverlies of verandering van bijwerkingenprofiel gepaard zou kunnen gaan. Herhaaldelijk wijzigen van biological (of *biosimilar*) is evenwel altijd risicovoller, in termen van potentieel wisselende immunogeniciteit en (bij)werkingen, dan voortgezette therapie van één product. Er dient derhalve te allen tijde terughoudend met

switchen te worden omgesprongen waarbij een sluitende administratie van toegediend product en patiënt noodzakelijk is. Het besluit om over te stappen van een biological naar een *biosimilar* kan daarmee op individuele basis worden genomen, waarbij economische redenen nooit de primaire reden horen te zijn.

Nieuwe biologische medicijnen

De laatste jaren zijn nieuwe therapeutische antistoffen ontwikkeld met verschillende aangrijpingspunten. In deze handleiding beperken wij ons tot de zogenaamde integrineremmers, in het bijzonder vedolizumab, aangezien dit middel recent in Europa werd geregistreerd. Antistoffen die gericht zijn tegen adhesiemoleculen onderdrukken de ontsteking doordat de migratie van bepaalde leukocyten naar de darm wordt geremd.

Vedolizumab

Vedolizumab is een gehumaniseerde antistof gericht tegen $\alpha 4\beta 7$ die specifiek de interactie blokkeert tussen T en B lymfocyten, die deze integrine tot expressie brengen, en endotheelcellen in de darm. Vedolizumab is werkzaam als remissie-inductietherapie en als onderhoudsbehandeling van zowel CU (Feagan B, 2013) als van de ZvC (Sandborn W, 2013). In de studies werden patiënten geïncludeerd die matig tot ernstige ziekteactiviteit ondanks voorgaande therapie met een conventioneel immunosuppressivum of met anti-TNF therapie. Bij het gebruikte schema van 300 mg vedolizumab, intraveneus toegediend in 30 minuten op week 0, 2 en 6 en daarna iedere 8 weken bleek na 6 weken 47% van de geïncludeerde CU-patiënten (106 uit 225) verbeterd te zijn ten opzichte van 26% in de placebogroep (38 uit 149) na de eerste twee infusies, zoals vastgesteld na 6 weken met de uitgebreide MAYO-score (Feagan B, 2013). Het effect bleek ook aantoonbaar na 52 weken; bij 8-weeks gebruik van 300mg vedolizumab in die patiënten die gunstig repondeerden op inductietherapie was 41,3% van de CU-patiënten in remissie (51 uit 122) ten opzichte van 15,9% van de patiënten (20 uit 126) die placebotherapie als onderhoud hadden geloot. Al deze resultaten waren statistisch significant verschillend. In *numbers-needed-to-treat* (NNT) uitgedrukt moeten ongeveer 5 (4,7) CU-patiënten worden behandeld om effectieve remissie te bereiken na 6 weken, waarvan ongeveer 4 (3,9) patiënten moeten worden doorbehandeld voor remissie bij één CU-patiënt na één jaar.

Bij de ZvC waren de uitkomsten getalsmatig minder gunstig. Vijftien procent van de patiënten (32 uit 220) geraakte in remissie, zijnde een CDAI-score ≤ 150 , op vedoluzimub 300mg op week 0 en 2, gemeten na 6 weken met de CDAI; bij placebogebruik repondeerde hier 7% (10 uit 148) (Sandborn W, 2013). Bij ZvC-patiënten in remissie na inductie bleek bij 8-weekse onderhoudstherapie met vedolizumab 300mg 39% in remissie na 52 weken, zijnde 60 van de 150 geïncludeerde patiënten, terwijl de placebobehandeling in 21,6% remissie onderhield (33 van 133) (Sandborn W, 2013). Ook hier waren alle resultaten statistisch significant; uitgedrukt in NNT moeten ongeveer 12 (12,5) ZvC-patiënten worden behandeld om effectieve remissie te bereiken na 6 weken, waarvan ongeveer 6 (5,7) patiënten moeten worden doorbehandeld voor blijvende remissie bij één ZvC-patiënt na één jaar.

In een studie waar vedolizumab werd gegeven aan ZvC-patiënten die voordien niet respondeerden op anti-TNF therapie bleek van 315 geïncludeerde patiënten, na het gebruikelijke inductieschema vedolizumab 300mg bij begin en na twee weken, op week 6 15,2% van de patiënten in remissie, terwijl 12,1% van de placebopatiënten verbeterde ($p=0,433$). Op week 10, een secundair eindpunt van studie, reageerde 26,6% versus 12,1% ($p=0,001$; NNT ongeveer 7), duidend op een traag inductie-effect. Deze resultaten waren overigens gelijk aan die in 101 geïncludeerde ZvC-patiënten die voordien nooit anti-TNF therapie kregen (Sands B, 2014).

Het bijwerkingenprofiel van vedolizumab is vooralsnog niet ongunstig te noemen (Feagan B, 2013; Sandborn W, 2013, Parikh A, 2013) en dit zou verband kunnen houden met het selectieve werkingsmechanisme (Milch C, 2013). Vedolizumab is medio 2014 geregistreerd in Nederland voor ZvC en CU, en daarmee is vedolizumab de eerste en tot nu enige integrineremmer die beschikbaar is voor de behandeling van ZvC en CU.

Het is vooralsnog de vraag hoe dit middel moet worden gepositioneerd (in therapie-strategische zin) ten opzichte van andere beschikbare medicijnen voor de behandeling van ZvC en CU. Patiënten met CU reageerden in studie in een duidelijk groter percentage dan het deel dat reageerde bij de ZvC. Vergelijk met de (absolute) studieresultaten van registratiestudies voor anti-TNF therapieën is moeilijk, maar grofweg deze resultaten in overweging nemend heeft vedolizumab meer waarde als primaire vervolghtherapie bij CU na falen van immunosuppressiva dan bij de ZvC. Vergelijkende (therapie-strategische) studie tussen beide therapeutische medicijn groepen is niet beschikbaar. De werkgroep adviseert daarom in eerste instantie vedolizumab te reserveren voor patiënten die intolerant zijn voor, of falen op behandeling met anti-TNF therapie in geval van de ZvC, risico en effect van bekende, 'conventionele' therapie strategieën versus een relatief nieuwe therapie afwegend. Dit in het bijzonder indien weinig ervaring is opgedaan met dit nieuwe type geneesmiddel. Bij CU spelen patiëntspecifieke karakteristieken een belangrijker rol, waarbij de voorkeur kan uitgaan naar vedolizumab als derdelijns middel.

Vedolizumab en comediatie

Bij inductietherapie met vedolizumab is respons eerst na enige weken (tot maanden) te verwachten, reden waarom een 'snel' co-inductiegenesmiddel, zoals corticosteroiden, klinisch nodig geacht kan worden. Dit lijkt niet meer risico te hebben dan elk der middelen afzonderlijk. Of in deze setting anti-TNF therapie als co-inductiemiddel kan worden gegeven is niet onderzocht, zo min als het interval na laatste anti-TNF therapietoediening (of ander immunosuppressivum) en starten van vedolizumab uitgekristalliseerd is. Theoretisch is blokkade van anti-TNF én integrineblokkade niet riskanter dan de combinatie van blokkade van 'intestinale lymfocytintegrinen' met vedolizumab en daarnaast een diffuus immunosuppressivum als prednison; onderzoek in dit veld is zeer welkom

Gezien de gehumaniseerde eiwitconstructie die vedolizumab is, is immunosuppressieve comediatie conceptueel van meerwaarde, mogelijk in therapeutisch-synergistische zin of om (neutraliserende) antistofvorming tegen vedolizumab, die overigens niet frequent lijkt voor te komen, tegen te gaan; nadere gegevens hieromtrent ontbreken vooralsnog. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of er ruimte is om vedolizumab te combineren met een

immunosuppressivum, waarbij in registratiestudies geen verschil in effectiviteit of bijwerkingprofiel werd aangetoond (Feagan B, 2013; Sandborn W, 2013). Voorzichtigheidshalve lijkt het in eerste instantie de voorkeur te genieten monotherapie met vedolizumab te adviseren.

Conclusies uit recente literatuur

- Het doel van het op juiste wijze selectief inzetten van biologicals, waaronder anti-TNF antistoffen, is primair het verbeteren van het patiëntenwelzijn en, secundair, het reduceren van de zorgkosten.
- Op basis van indirect bewijs lijkt de effectiviteit van infliximab en adalimumab getalsmatig vergelijkbaar voor ZvC. Voor matig tot ernstig actieve (niet gehospitaliseerde) CU lijkt de effectiviteit van infliximab, adalimumab en golimumab min of meer vergelijkbaar. De beslissing welke anti-TNF therapie te gebruiken hangt af van persoonlijke ervaring van de behandelaar, wijze van toediening, patiëntkarakteristieken en patiëntvoorkeur.
- Patiënten met therapieresistente ziekte, aanwezigheid van diepe zweren bij endoscopie, uitgebreide betrokkenheid van de (proximale) dunne darm, darmresectie(s) in de voorgeschiedenis of aanwezigheid van symptomatische fistels komen in aanmerking voor behandeling met anti-TNF therapie, waarbij bij voorkeur anti-TNF therapie gestart wordt in combinatie met een immunosuppressivum.
- Overwogen kan worden om anti-TNF therapie te stoppen indien er sprake is van klinische, biologische én endoscopische remissie gedurende tenminste één jaar waarbij voor iedere patiënt een weloverwogen individuele afweging genomen dient te worden.
- Behandeling met anti-TNF therapie is niet geïndiceerd indien er sprake is van fibroserende, stenoserende ZvC zonder actieve inflammatie.
- De gewenste therapeutische effecten van anti-TNF therapie dienen te worden afgewogen tegen de potentiële risico's van infecties en maligniteiten. Het risico op infecties en maligniteiten (i.h.b. lymfomen) lijkt met name verhoogd te zijn bij combinatietherapie met een thiopurine.
- *Biosimilars* ('generieke biologicals') worden de komende jaren verwacht en naar verwachting zullen deze goedkoper zijn dan de referentieproducten (*originators*). Tot dusver zijn er onvoldoende specifieke gegevens voor handen ten aanzien van effectiviteit en veiligheid van deze geneesmiddelen bij ZvC en CU.

- Vedolizumab is de eerste integrineremmer die geregistreerd is voor remissie-inductietherapie en onderhoudsbehandeling van ZvC en CU. Het bijwerkingprofiel van vedolizumab lijkt vooralsnog gunstig. Op dit moment is het onduidelijk hoe dit middel gepositioneerd moet worden ten opzichte van de andere beschikbare medicijnen. Bij registratie is vedolizumabgebruik bij CU en ZvC gepositioneerd na falen van een klassiek immunosuppressivum, waarbij klinische overwegingen eventuele voorkeur ten opzichte van anti-TNF therapie aannemelijker maken bij CU- dan bij ZvC-patiënten.

Aanbevelingen

- Patiëntstratificatie is essentieel: patiënten met een verwacht ongunstig beloop van ZvC of CU dienen voortvarender te worden behandeld met anti-TNF therapie.
- Combinatietherapie bestaande uit azathioprine en infliximab verkleint de kans op immunogeniciteit en is daarnaast effectiever dan monotherapie met elk der afzonderlijke middelen.
- Aangenomen moet worden dat onderhoudstherapie, indien gestart volgens de *step-up* strategie, met anti-TNF therapie eerder jaren dan maanden moeten worden voortgezet.
- Om verschillende redenen (patiëntvoorkeur, veiligheid op de lange termijn, zwangerschap, economische redenen) kan overwogen worden om behandeling met een anti-TNF antistof te stoppen indien er sprake is van langdurige, geobjectiveerde remissie (klinische, biologische én endoscopische remissie).
- Bij ineffectiviteit of bijwerkingen ten gevolge van behandeling met infliximab kan behandeling met adalimumab (of golimumab bij CU) worden gegeven en omgekeerd, in het bijzonder bij ontwikkeling van antistoffen tegen en lage dalspiegels van de gebruikte medicatie (zie hoofdstuk 4 van deze handleiding).
- Een tweede behandelingsperiode met infliximab na eerder staken van onderhoudsbehandeling met infliximab bij patiënten met de ZvC is in particuliere gevallen te overwegen. Alternatief is therapieklaseswitch dan wel chirurgie.
- *Biosimilars* kunnen worden gestart in biological-naïeve (of, nauwkeuriger, *originator*-naïeve) patiënten, electief switchen van een *originator* naar een *biosimilar* wordt afgeraden.
- Integrineremmers vormen de eerste klasse van niet anti-TNF biologicals in de behandeling van ZvC en CU, dat potentieel een belangrijke aanvulling van het therapeutisch arsenaal vormt, in het bijzonder bij chronisch-actieve, anti-TNF therapie-refractaire patiënten.
- De effectiviteit en veiligheid van combinatietherapie van vedolizumab met een immunosuppressivum dient nader in studieverband te worden onderzocht.

BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN EN VERSCHILLEN T.O.V. 2009 RICHTLIJN

- Startcriteria van anti-TNF therapie: naast de klassieke indicaties (actieve ziekte waarbij conventionele middelen falen) wordt voortvarender gebruik van anti-TNF antistoffen aanbevolen indien er sprake is van grote/diepe zweren bij endoscopie, geobjectiveerd snel recidief van de ziekte na eerdere darmresecties, uitgebreide (of proximale) betrokkenheid van de dunne darm of aanwezigheid van symptomatische fistels.
- Combinatietherapie met anti-TNF antistof en een immunosuppressivum dient minimaal voor de duur van één jaar gecontinueerd te worden, indien de behandeling effectief is en goed wordt verdragen
- Stopcriteria: het stoppen van anti-TNF therapie kan worden overwogen naar aanleiding van verschillende redenen. Het criterium waaraan minimaal voldaan moet worden voordat een verantwoorde overweging kan worden gemaakt om anti-TNF therapie te stoppen is aantoonbare volledige remissie (in klinische, biologische én endoscopische zin).
- Overwegingen ten aanzien van therapeutische risico's: de gewenste therapeutische effecten van anti-TNF therapie dienen te worden afgewogen tegen de potentiële risico's. Het risico op infecties en lymfomen lijkt voornamelijk verhoogd bij combinatietherapie met een anti-TNF antistof en een thiopurine, waarbij studies met een langere follow-up gewenst zijn.
- Strategieën anti-TNF therapie in te zetten, zoals *top-down*, *accelerated use*, *treat-to-target*, zijn nader toegelicht, inclusief voorwaarden en beperkingen.
- Introductie van anti-TNF *biosimilars* en integrineremmers vormen potentieel een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal. De toekomst zal moeten uitwijzen hoe deze middelen gepositioneerd moeten worden. Het buiten studieverband switchen, ook binnen één product / werkzame stof, is af te raden; goede documentatie en traceerbaarheid van toegediend biological is een *sine-qua-non*.