Medicatieleidraad IBD

Auteur: Nurses Inflammatory Bowel Disease (NIBD)
Geaccordeerd door: commissie IBD van de NVMDL

Nurses IBD

De door de NIBD en NVMDL gepubliceerde leidraad en standpunten zijn met name bedoeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk voor medische hulpverleners werkzaam binnen het MDL aandachtsgebied inflammatoire darmziekten. Op basis van goed hulpverlenerschap kan van de leidraad en standpunten worden afgeweken. De inhoud van de leidraad en inzichten kunnen wijzigen in de loop van de tijd en zijn zoveel mogelijk gebaseerd op de adviezen vanuit de richtlijn en het farmacotherapeutisch kompas en/of SMPC aangevuld met "expert opinions". Ieder jaar zal wordt gekeken of de leidraad voor een bepaald medicament moet worden aangepast. De NIBD en de NVMDL-IBD wijzen er op dat aan de inhoud van deze uitgave geen rechten of plichten kunnen worden ontleend. Een leidraad is geen wettelijke voorschrift.

Upadacitinib

Merknamen (uit FK)	
Rinvoq®, tablet met verlengde afgifte (15 mg, 30 mg, 45mg)	
Werking (+ afgiftelocatie)	
Selectieve en reversibele remmer van janus-kinase (JAK), preferentieel de signalering door JAK1 of JAK1/3 boven cytokinereceptoren die via JAK2-paren signaleren. In humane cellulaire assays remt upadacitinib preferentieel de signalering door JAK1 of JAK1/3 boven cytokinereceptoren die via JAK2-paren signaleren, met functionele selectiviteit. Pro-inflammatoire cytokinen (hoofdzakelijk IL-6, IL-7, IL-15 en IFNγ) dragen signalen over via de JAK1-route en zijn betrokken bij de pathogenese van colitis ulcerosa. Het remmen van JAK1 met upadacitinib moduleert de signaaloverdracht van de JAK1-afhankelijke cytokinen	
Indicatie	**Contra-indicaties**
Colitis ulcerosa: • Volwassen met matige tot ernstige actieve CU die onvoldoende reageren op, niet meer reageren op, of intolerant zijn voor een conventionele behandeling of een biologisch geneesmiddel.	• Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. • Actieve tuberculose (tb) of actieve ernstige infecties. • Ernstige leverfunctiestoornis (Child-pugh C) • Zwangerschap
Dosering	

<u>Inductie</u>
• 1 dd 45 mg gedurende 8 weken (of, indien nodig, tot maximaal 16 weken)
Dosisaanpassingen in inductiefase
• Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (e-GFR): 1 dd 30 mg
 	
<u>Onderhoud</u>
• 1 dd 15-30 mg, afhankelijk van de toestand van de individuele patiënt:
  • Voor behoud van respons moet de laagste effectieve dosis worden overwogen
  • Voor sommige patiënten kan een dosis van 30 mg eenmaal daags passend zijn, bijvoorbeeld voor patiënten met een hoge ziektelast of patiënten bij wie een	

inductiebehandeling van 16 weken nodig was.

Dosisaanpassingen bij onderhoudsbehandeling

- Patiënten van ≥ 65 jaar hebben bij een dosis van 1 dd 30 mg een verhoogd risico op bijwerkingen. Derhalve is 1 dd 15 mg aanbevolen bij patiënten ≥ 65 jaar.
- Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (e-GFR?): 1 dd 15 mg

Therapeutisch effect

Na 8 weken

Bij patiënten die na 8 weken geen voldoende therapeutisch voordeel hebben bereikt, kan de dosis van 45 mg upadacitinib eenmaal daags nog eens 8 weken worden voortgezet. Bij patiënten die na week 16 geen bewijs van therapeutisch voordeel vertonen, moet de behandeling met upadacitinib worden stopgezet.

Bijwerkingen (meest frequent gerapporteerd, ≥ 4% bij CU, zie voor volledig overzicht het FK)

- Bovenste luchtweginfecties
- Verhoogd creatine kinase in bloed (CK)
- Acne
- Neutropenie
- Rash
- Herpes zoster
- Hypercholesterolemie

Interacties (zie voor volledig overzicht het FK)

- Combinaties met andere krachtige immunosuppressiva, zoals azathioprine, 6-mercaptopurine, ciclosporine, tacrolimus en biologische DMARD's of andere januskinaseremmers (JAK-remmers) zijn niet in klinische onderzoeken geëvalueerd en worden niet aanbevolen omdat een risico op versterkte immunosuppressie niet kan worden uitgesloten
- Voorzichtigheid geboden bij geneesmiddelen die CYP3A4 sterk induceren of remmen. Voorbeelden van sterke inductoren zijn: Carbamazepine, Rifampicine en St. Janskruid[3]. Voor patiënten die een langdurig sterke CYP3A4-remmers nemen (bijvoorbeeld claritromycine, itraconazol, ketoconazol, grote hoeveelheden (>1 liter/dag) grapefruit producten), kan overwogen worden de dosis te verhogen. De aanbevolen inductiedosis is dan 30 mg upadacitinib eenmaal daags (gedurende maximaal 16 weken) en de aanbevolen onderhoudsdosis 15 mg upadacitinib eenmaal daags.
- NB: upadacitinib heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van rosuvastatine en atorvastatine[2]

Waarschuwingen en voorzorgen

- *Infecties:* Upadacitinib mag niet worden ingezet bij patiënten met een actieve, ernstige infectie, met inbegrip van lokale infecties. De behandeling met upadacitinib moet worden onderbroken als een patiënt een ernstige of opportunistische infectie krijgt.
  Behandeling niet beginnen of voortzetten bij:
  - Anemie: staken bij Hb < 5 mmol/L (8 g/dl)
  - Lymfopenie < 0,5 x 10^9 cellen/L
  - Neutropenie < 1,0 x 10^9 cellen/L

  Behandeling tijdelijk staken in het geval van een infectie zonder effect op antimicrobiële therapie.

- Als klinische kenmerken van DVT/LE optreden, moet de behandeling met upadacitinib worden stopgezet en moeten patiënten onmiddellijk worden geëvalueerd, gevolgd door een gepaste behandeling.
- Patiënten met colitis ulcerosa lopen een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Risicofactoren (bv. hypertensie, hyperlipidemie) moeten worden behandeld als onderdeel van de gebruikelijke zorg.
- Periodiek huidonderzoek (>5 jaar gebruik) wordt aanbevolen voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker.
- *Lipiden:* De behandeling met upadacitinib werd in verband gebracht met een dosisafhankelijke toename in lipideparameters, inclusief totaal cholesterol, low-density lipoproteïne (LDL)-cholesterol en high-density lipoproteïne (HDL)-cholesterol.
  In respons op een behandeling met statinen namen verhoogde LDL-cholesterolwaarden af tot de waarden van vóór de behandeling. In de fase 3 studies met upadacitinib stegen de index ratios TC/HDL-C en LDL-C/HDL-C niet ten opzichte van baseline bij alle behandelgroepen.
- *Diverticulitis:* Vanwege het risico op divertikels en darmperforaties is voorzichtigheid geboden bij gebruik van upadacitinib bij patiënten met een divertikelaandoening. In het bijzonder bij patiënten die gelijktijdig chronisch worden behandeld met geneesmiddelen geassocieerd met verhoogd risico op diverticulitis: niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), corticosteroïden en opioïden.
- *Vaccinaties:* Het gebruik van levende, vaccins tijdens of onmiddellijk vóór de behandeling met upadacitinib wordt niet aanbevolen.

Vaccinaties

Zie Richtlijn Vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen - mei 2019.pdf (mdl.nl)

Fertiliteit, zwangerschap en lactatie (zie ook richtlijn IBD, subhoofdstuk zwangerschap op mdl.nl)

- Upadacitinib is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen die zwanger kunnen worden moet geadviseerd worden om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 4 weken na de laatste dosis upadacitinib.
- Fertiliteit: Het effect van upadacitinib op de vruchtbaarheid bij de mens is niet geëvalueerd. Resultaten van dieronderzoek duiden niet op effect wat betreft vruchtbaarheid.
- Lactatie**:** Upadacitinib mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

(Lab)controle tijdens gebruik medicatie (evt. aansluiten bij schema ICC register)

Voorafgaand aan therapie

- Hb, MCV, leukocyten + machine differentiatie, trombocyten
- Kreatinine + eGFR
- ASAT, ALAT, alkalisch fosfatase, gamma-GT, bilirubine (totaal)
- Indien laag Hb: ferritine en transferrineverzadiging
- Lipiden: HDL, LDL, ratio HDL/LDL, triglyceriden
- Hepatitis B en C screening, Varicella zoster virus IgG
- TBC-screening: Zie richtlijn screening op latente TBC richtlijnen database https://richtlijnendatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/18812/Stroomschema%20TBC-screening%20bij%20volwassenen.png
- Feces calprotectine en/of uitgangsscopie

Tijdens inductietherapie	Bij onderhoudstherapie
Week 8: • Hb, MCV, leukocyten + machine differentiatie, trombocyten, kreatinine, ASAT, ALAT, gamma-GT, alkalisch fosfatase, bilirubine(totaal) • Feces calprotectine	In het 1e jaar van de behandeling, iedere 3 maanden: • Hb, MCV, leukocyten + machine differentiatie, trombocyten, kreatinine,

• Consult arts/VS/PA Week 12: • Hb, MCV, leukocyten + machine differentiatie, trombocyten, kreatinine, ASAT, ALAT, gamma-GT, alkalisch fosfatase, bilirubine(totaal) • Consult arts/VS/PA HDL, LDL, ratio HDL/LDL, triglyceriden	ASAT, ALAT, gamma-GT, alkalisch fosfatase, bllirubine(totaal) • Op indicatie: feces calprotectine • Lipiden profiel bij hyperlipidemie verwijzen naar huisarts • Consult arts/VS/PA Bij een stabiele situatie en na 1 jaar, iedere 6 maanden: • Hb, MCV, leukocyten + machine differentiatie, trombocyten, kreatinine, ASAT, ALAT, gamma-GT, alkalisch fosfatase, bilirubine(totaal) • Op indicatie: feces calprotectine • Consult arts/VS/PA