

USTEKINUMAB BIJ DE ZIEKTE VAN CROHN

IBD richtlijn Nederlandse Vereniging Maag-Darm-Leverziekten

Module: nieuwe geneesmiddelen

Ustekinumab (Stelara®) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat bindt aan de gemeenschappelijke p40-eiwit-subeenheid van de cytokines interleukine (IL)-12 en IL-23. Ustekinumab remt de biologische activiteit van IL-12 en IL-23 door deze interleukines te weerhouden aan hun receptor te binden, die tot expressie komt op het oppervlak van bepaalde types afweercellen. IL-12 en IL-23 zijn cytokines die worden afgegeven door geactiveerde antigeen-presenterende cellen, zoals macrofagen en dendritische cellen. Beide cytokines hebben pro-inflammatoire eigenschappen en spelen zo een belangrijke rol bij de afweer.

Het indicatiegebied bij registratie bestrijkt matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie hebben voor, conventionele therapie *of* een TNF-remmer.

De precieze klinische positionering in het behandel-arsenaal voor de ziekte van Crohn kan op basis van thans beschikbare data niet worden gegeven. In de huidige praktijk vult het behandelmogelijkheden aan bij anti-TNF-refractaire, of anderszins moeizaam behandelbare ziekte van Crohn.

De registratie is primair gebaseerd op een drietal studies: UNITI-1 (remissie inductie bij patiënten bij wie anti-TNF-therapie niet aansloeg (op basis van ineffectiviteit of intolerantie), UNITI-2 (remissie inductie na falen van minimaal 1 conventionele therapie of anti-TNF (percentage biological naïef 68.6%)) en IM-UNITI (onderhoudsbehandeling bij patiënten die een klinische respons hadden in de twee inductie studies (UNITI-1 en UNITI-2)) (1). Na 8 weken inductie behandeling was er sprake van een klinische remissie in de UNITI-1 studie van 20.9% (placebo 7.3%) en in de UNITI-2 studie van 40.2% (placebo 19.6%). Na 44 weken behandeling in de IM-UNITI studie werd een klinische remissie gezien bij 53.1% van de patiënten die elke 8 weken met 90mg ustekinumab werden behandeld, versus 48.8% in geval van 12-wekelijkse injecties ustekinumab. In de placebo-groep was 35.9% van de patiënten met de ziekte van Crohn in klinische remissie (CDAI score < 150). De effectiviteit en meerwaarde van ustekinumab worden onderstreept in studies die het gebruik in de dagelijkse praktijk beschrijven (2-4). In de IM-UNITI studie was bij 2.3% (27/1154) van de patiënten sprake van vorming van anti-drug antilichamen gericht tegen ustekinumab.

De meest voorkomende bijwerkingen (meer dan 5%), zoals gezien in klinische studies bij psoriasis, artritis psoriatica en de ziekte van Crohn, zijn artralgie, nasofaryngitis en hoofdpijn. De ernstigste bijwerking van ustekinumab die gemeld is, betreft ernstige overgevoeligheidsreacties met anafylaxie. Bij de indicaties psoriasis en artritis psoriatica is de dosering ustekinumab lager dan bij de ziekte van Crohn.

Vanwege de beperkte hoeveelheid data bespreken we hier het vóórkomen van infecties en maligniteiten tijdens ustekinumab therapie niet.

De behandeling met ustekinumab dient te worden begonnen met een eenmalige intraveneuze dosis op basis van het lichaamsgewicht (*lichaamsgewicht* \leq 55 kg: 260 mg, *lichaamsgewicht* 55–85 kg: 390 mg, *lichaamsgewicht* > 85 kg: 520 mg). De eerste subcutane toediening van 90 mg ustekinumab dient 8 weken na de intraveneuze dosis plaats te vinden. Vervolgens wordt toediening om de 12 weken aanbevolen. Patiënten bij wie de respons bij toediening om de 12 weken verdwijnt, kunnen baat hebben bij een verhoging van de toedieningsfrequentie naar om de 8 weken. Bij patiënten met een verwacht ernstiger beloop van de ziekte van Crohn kan ook primair gekozen worden voor een standaardbehandeling elke 8 weken. De duur van het tussenliggende interval dient per patiënt te worden afgewogen en blijkt in de praktijk vaak 8-wekelijks te zijn (in de anti-TNF refractaire patiëntengroep). Er is nog weinig bekend van therapeutische drug monitoring van (dal)spiegels en anti-ustekinumab antistoffen maar het is te verwachten dat het meten hiervan een zelfde dynamiek kent als bij andere voor IBD geregistreerde biologicals.

Toediening van levende vaccins is gecontra-indiceerd, hiervoor moet aandacht zijn voor het starten van ustekinumab (en biologicals in het algemeen).

Referenties

1. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1946-1960.
2. Association Among Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. Battat R, Kopylov U, Bessissow T et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Mar 29. pii: S1542-3565(17)30386-5. doi: 10.1016/j.cgh.2017.03.032.
3. Patients with Refractory Crohn's Disease Successfully Treated with Ustekinumab. Harris KA, Horst S, Gadani A et al. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(2):397-401.
4. Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(2):242-50.
5. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease--the McGill experience. Kopylov U, Afif W, Cohen A et al. J Crohns Colitis. 2014;8(11):1516-22.

December 2017

Commissie IBD van de NVMDL