

Behandeling van chronische inflammatoire darmziekten met biologicals

Voor colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn is nog geen curatieve behandeling mogelijk en er is ook geen medicijn beschikbaar dat bij iedere patiënt werkt. De hoop is gevestigd op nieuwe biologische geneesmiddelen.

Chronische inflammatoire darmziekten (*inflammatory bowel disease*, IBD) zijn aandoeningen die worden gekenmerkt door ontstekingen van het slijmvlies van het maagdarmsstelsel, waarvan de exacte oorzaak niet bekend is. De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn de twee belangrijkste chronische darmziekten. Een curatieve behandeling ontbreekt tot op heden en geen enkel geneesmiddel is effectief voor iedere patiënt. Verlies van respons komt frequent voor. Onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen is daarom erg belangrijk. Biologische geneesmiddelen (biologicals) zijn geneesmiddelen die in levende cellen met behulp van biotechnologische processen worden gemaakt. Monoclonale antilichamen die binden aan TNF (adalimumab, infliximab, golimumab) werden vanaf 1998 geregistreerd. De laatste vijf jaar volgden ustekinumab (monoklonaal IG1 antilichaam met hoge affiniteit voor de p40 subeenheid van IL-12 en 23) en vedolizumab (monoklonaal antilichaam dat bindt aan $\alpha 4\beta 7$ -integrine). Een aantal nieuwe en veelbelovende biologische geneesmiddelen zal naar alle waarschijnlijkheid de komende jaren beschikbaar komen voor deze darmziekten. Grofweg kunnen we deze nieuwe biologicals indelen in twee categorieën: zogenaamde p19-antistoffen en integrineremmers. De januskinase (JAK)-remmers laten wij hier buiten beschouwing, aangezien deze 'small molecules' synthetisch worden gefabriceerd.

Beter langetermijnresultaat

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa worden gekenmerkt door recidiverende ontstekingen van het darmslijmvlies en er kan ook sprake zijn van zogenaamde extra-intestinale

manifestaties. Beide ziekten worden meestal gediagnosticeerd op jonge leeftijd en de incidentie neemt toe. Er zijn op dit moment ongeveer 90 duizend mensen in Nederland die lijden aan de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Chronische inflammatoire darmziekten hebben een complexe multifactoriële oorzaak waardoor een heterogene klinische presentatie ontstaat. De gangbare klinische Montreal-classificatie kan het risico op de frequentie van opvlammingen voor een individuele patiënt bij diagnose maar matig voorspellen. Onvoldoende behandeling van (sub)klinische recidiverende inflammatie zorgt voor irreversibele darmschade en complicaties zoals fistels en vernauwingen. Deze complicaties – maar ook de operaties en hospitalisaties als gevolg daarvan – hebben een belangrijke invloed op de subjectieve gezondheidsbeleving van mensen met IBD. Om de langetermijnprognose te verbeteren is het behandeldoel tegenwoordig, naast het behandelen van subjectieve klachten, het nauwgezet monitoren en tijdig behandelen van objectief gemeten ontsteking. De klassieke behandelstrategie is een trial-and-errorbenadering, waarbij mesalazines

Biologicals zijn duur en de groep mensen met IBD blijft toenemen

(alleen voor colitis ulcerosa), prednison inductietherapie, thiopurines, methotrexaat (alleen voor de ziekte van Crohn), TNF-blokkers en ten slotte ustekinumab, vedolizumab of de Jak-inhibitor tofacitinib (alleen voor colitis ulcerosa) achtereenvolgens worden geïntroduceerd als de ontsteking opnieuw opvlamt en een vorige medicijnklasse faalt. Hoewel deze stapsgewijze aanpak mogelijk overbehandeling voorkomt, verlengt het de blootstelling aan steroïden en vertraagt het de introductie van de meer potente biologicals bij patiënten met een hoog risico op ziekteprogressie. Recente studies tonen immers een beter, langetermijnresultaat wanneer biologicals eerder in het ziekteproces worden gegeven bij bepaalde IBD-subgroepen. De subjectieve tolerantie en het veiligheidsprofiel van nieuwe biologicals zijn mogelijk beter vergeleken met conventionele geneesmiddelen.

Start- en stopcriteria definiëren

Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) vormen de hoeksteen van het goedkeuringsproces voor geneesmiddelen. Ze onderzoeken hoe een medicijn onder ideale omstandigheden presteert in een geselecteerde

patiëntenpopulatie. In het merendeel van de RCT's met biologicals voor IBD werd een nieuw geneesmiddel vergeleken met placebo. Vergelijkende studies tussen biologicals onderling naar effectiviteit, veiligheid en subjectieve tolerantie ontbreken bij IBD, met uitzondering van de recentelijk gepubliceerde Varsity-trial waarbij twee biologicals direct met elkaar werden vergeleken bij colitis ulcerosa. Specifieke patiëntgroepen die md-artsen in de dagelijkse praktijk veel zien (bijvoorbeeld vrouwen met zwangerschapswens, ouderen, tieners, patiënten met comorbiditeit) konden niet deelnemen aan de registratiestudies. Biologicals zijn relatief duur en de groep mensen met IBD in Nederland blijft toenemen. Zowel vanuit economisch oogpunt als vanuit het patiëntenperspectief (over- en onderbehandeling voorkomen, subjectieve tolerantie verbeteren) is het van belang voor het gebruik van biologicals start- en stopcriteria te definiëren. Observationele gegevens bieden de mogelijkheid om inzicht te krijgen in de risico-batenverhouding in subgroepen van patiënten.

In Nederland hebben we daarom het Initiative on Crohn and Colitis (ICC)-register geïmplementeerd (icc-ibd.com). Het ICC-register is een prospectieve, landelijke, observatio-

Impressie van een door colitis ulcerosa aangedane dikke darm.



nele webbased database voor nieuw geregistreerde geneesmiddelen voor IBD. Veertien ziekenhuizen registreren anonieme gegevens (casemixvariabelen, ziekteactiviteit, 'patient reported outcome measures' (PROM's) en medicatiegerelateerde bijwerkingen) bij start en na 12, 24, 52 weken en na twee jaar. Door deze samenwerking werd de effectiviteit van ustekinumab en vedolizumab in de dagelijkse praktijk in Nederland aangetoond. Het bleek dat de toegediende dosis in de dagelijkse praktijk bij een substantieel deel van de patiënten hoger is dan in de registratiestudies. De nieuwe biologicals hebben ook in een representatieve Nederlandse IBD-populatie en met de reëel gebruikte dosis een gunstig veiligheidsprofiel. Door gebruik te maken van farmaco-epidemiologische methodes werd met de gegevens uit dit register onlangs een studie gepubliceerd waarbij biologicals direct met elkaar werden vergeleken (Biemans et al AP&T 2020).

Toekomstperspectief

Er liggen diverse biologische geneesmiddelen in het verschiet. Naar verwachting komt risankizumab, een monoklonaal antilichaam dat bindt aan de p19 subeenheid van interleukine (IL)-23, als het eerste nieuwe biologische medicijn beschikbaar voor IBD. Interleukines zijn boodschappermoleculen die het afweersysteem kunnen activeren, en spelen een belangrijke rol bij chronische ontstekingsziekten. In tegenstelling tot de IL-12- en IL-23-remmer ustekinumab, die al geregistreerd is, remt risankizumab alleen de interactie tussen de IL-23 en de IL-23-receptor, die zich op het oppervlak van bepaalde immuuncellen bevindt. Gedacht wordt dat selectieve remming van IL-23 mogelijk effectiever en veiliger is, aangezien aan IL-12 ook positieve eigenschappen worden toegekend. Een placebogecontroleerde fase-II-inductiestudie met risankizumab bij crohnpatiënten heeft gunstige resultaten laten zien. De eerste resultaten van fase-III-onderzoek met risankizumab bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa worden in 2021 verwacht. Mirikizumab en guselkumab zijn andere IL-23-remmers die worden onderzocht bij IBD. Positieve fase-II-data met mirikizumab als inductietherapie bij colitis ulcerosa zijn recentelijk gepubliceerd en de onderhoudsdata voor colitis ulcerosa werden afgelopen jaar gepresenteerd bij het ECCO-congres. Inductiedata met mirikizumab bij de ziekte van Crohn, getoond tijdens de Digestive Disease Week in 2019, waren veelbelovend. Mirikizumab en guselkumab worden momenteel onderzocht in fase-III-onderzoek voor de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Een groot voordeel van IL-23-remmers is het gunstige veiligheidsprofiel, maar de veiligheid op langere termijn zal nog verder onderzocht moeten worden.

Integrineremmers richten zich specifiek op eiwitten die een belangrijke rol spelen bij het rekruteren van bepaalde immuuncellen naar de plaats van de ontsteking. Vedolizumab is geregistreerd voor IBD en onderdrukt de darmont-

De nieuwe biologicals hebben een gunstig veiligheidsprofiel

steking door remming van de interactie tussen ontstekingscellen en de darmwand. Enkele integrineremmers zitten momenteel in de pijplijn, waaronder anti- α E β 7 en anti-MadCam antilichamen. Etrolizumab, een antilichaam dat gericht is tegen α E β 7-integrines, wordt momenteel onderzocht in fase-III-onderzoek bij de ziekte van Crohn en fase III-data bij CU worden later dit jaar al verwacht. Fase-II-placebogecontroleerd onderzoek met ontamalimab (anti-MadCAM) bij colitis ulcerosa liet zien dat actieve behandeling effectiever was dan placebo voor het induceren van klinische remissie, maar de resultaten bij de ziekte van Crohn vielen tegen.

De oraal beschikbare sфingosine-1-fosfaat (S1P)-receptoragonisten zijn immunomodulatoren en geen biologicals, maar remmen net als integrineremmers, zij het op andere wijze, de migratie van immuuncellen door retentie van lymfocyten in de lymfeklieren. Fase-II-inductiestudies met ozanimod en etrasimod bij colitis ulcerosa lieten gunstige resultaten zien, waarbij de uitkomsten met etrasimod iets beter leken. Het is wachten op de uitkomsten van de lopende fase-III-onderzoeken met deze moleculen.

Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen welke van deze nieuwe biologicals, die parenteraal toegediend worden, de optimale effectiviteit en veiligheid heeft en welke patiënten het meeste baat hebben bij deze behandelingen. De plaatsbepaling van deze medicijnen bij IBD zal afhangen van de werkzaamheid (waarbij deze moleculen bij voorkeur 'head to head' met elkaar vergeleken worden), maar ook de veiligheid en de prijs van het medicijn zijn van belang. ■

contact

m.pierik@mumc.nl,
cc: redactie@medischcontact.nl

web

Meer over dit onderwerp vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl.