

Intensieve behandeling ziekte van Crohn werkt

Met een TNF-blokkers

Henk Maassen

Een crohnpatiënt krijgt volgens de standaardbehandeling aanvankelijk zwakke medicijnen en zo nodig in een later stadium zwaardere middelen. Een verkeerde aanpak, zo blijkt. Met een intensieve behandeling biedt patiënten, en dan vooral hoogrisicopatiënten, meer soelaas.

Een man komt bij de dokter voor de uitslag van een test die hij heeft laten verrichten op basis van een klacht. De dokter vertelt dat de man lijdt aan de ziekte X. Bijgekomen van de schrik vraagt de man of zijn kwaal goed te behandelen is. De dokter vertelt de man dat met medicijn A een werkzaamheid is te verwachten van 70 procent op korte termijn en van minder dan 10 procent op lange termijn. Tevens is er een kans op bijwerkingen van 80 procent, ernstige bijwerkingen van 20

procent en eveneens is er een kleine kans dat de man aan het medicijn overlijdt.

Je zou denken dat de kans dat een arts dit medicijn zou gebruiken niet erg groot is. Of toch wel? Het is volgens prof. dr. Daan Hommes, hoogleraar gastro-enterologie en hepatologie (LUMC) het reële behandelingsscenario voor een bekende ziekte. 'De klacht van deze man was bloederige diarree, de diagnose was de ziekte van Crohn, het medicijn A was prednison, en de dokter was ikzelf.' Aldus Hommes, met gevoel voor ironie, vorig jaar in zijn oratie. In Nederland lijden naar schatting 60.000 mensen aan de ziekte van Crohn. Nederlandse artsen schrijven momenteel veelal prednison monotherapie voor als de ziekte wordt geconstateerd. En dat is volgens de Leidse hoogleraar geen goed beleid. Hommes, zijn Vlaamse collega dr. Geert D'Haens en anderen lieten onlangs (The Lancet, 23 februari) zien dat veel patiënten zo snel mogelijk na de diagnose baat hebben bij een intensieve behandeling met infliximab (Remicade) en een immuunremmer, en dat prednison schadelijk is.

Ongunstige prognose

D'Haens c.s. onderzochten 129 patiënten bij wie recentelijk de ziekte van Crohn was vastgesteld. De helft van hen begon direct met het anti-TNF-medicijn infliximab en azathioprine (Imuran). Van deze patiënten was 60 procent na een half jaar in remissie: de ziekteactiviteit was bij hen sterk gedaald en zij hoefden geen chirurgie te ondergaan. Van de groep die de standaardbehandeling kreeg, was dit slechts bij 36 procent het geval. Het nieuwe behandel-

Zweren en zwellingen in het darmkanaal duiden op de ziekte van Crohn.

Beeld: ANP



schema leidde ook tot een sterke vermindering van het aantal zweren. Die kwamen voor bij 30 procent van de patiënten, terwijl 73 procent van de patiënten die de standaardbehandeling kregen, zweren ontwikkelde. Zweren duiden op een ongunstige prognose. D'Haens (Imeldaziekenhuis, Bonheiden) zet deze 'top-downbenadering' af tegen de conventionele behandeling waarin wordt gestart met de zwakste medicijnen en dan, afgaande op de symptomen, wordt overgegaan op sterkere middelen. 'Zo is men soms maanden, zelfs jaren bezig voordat de ziekte onder controle is. Met onze *hit hard*-benadering is de ziekte sneller onder controle te krijgen en te houden. Deze benadering is superieur gedurende het hele eerste jaar van behandeling. In het tweede jaar is er geen significant verschil meer tussen de twee behandelingen, maar dan heeft intussen 60 procent van de patiënten in de traditionele behandeling ook al immuunsuppressieve medicatie gekregen.'

Hommes: 'We willen het onderzoek nog slimmer en met meer patiënten herhalen. We moeten immers robuust aantonen dat een vroegtijdige aanpak de langetermijnprognose verbetert. We proberen de farmaceutische industrie buiten de deur te houden en bij de overheid subsidie los te krijgen voor verder onderzoek. Maar de besluitvorming is helaas inert en log.'

Fistels

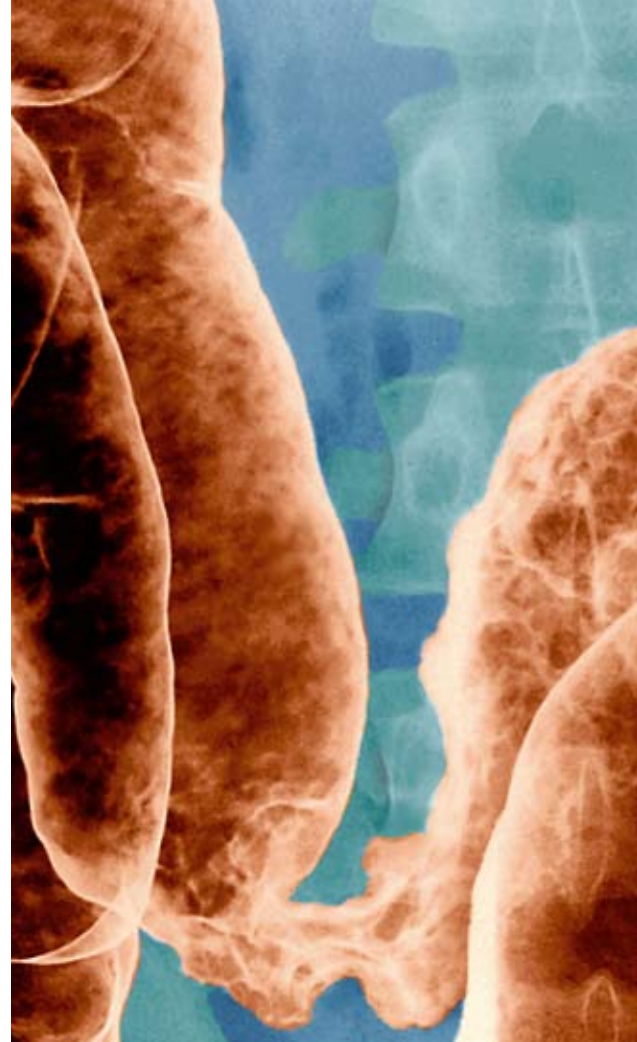
De vraag is natuurlijk: wat is zo vroeg mogelijk? Volgens Hommes wordt gemiddeld na een maand of drie de diagnose gesteld. 'Dan heb je een *window of opportunity* van een of twee jaar.' D'Haens: 'In de trial hebben we iedereen toegelaten, maar in de klinische praktijk is deze

benadering vooral geïndiceerd bij patiënten met een agressievere variant van de ziekte en een hoog risico op een slecht beloop. Dat risico kenmerkt zich door fistels rond de anus, abcessen, ondervoeding, zeer uitgebreide aantasting

van vooral de dikke darm of het optreden van klachten op zeer jonge leeftijd.'

Hommes meent dat de recente inzichten de praktijk moeten veranderen. 'Dokters moeten op de punt van hun stoel gaan zitten. Ons devies: ga eerst na of je te maken hebt met een hoog- of een laagrisicopatiënt. Is het er een met een laag risico, dan is de kans op een gecompliceerd beloop met operaties, bijwerkingen en

'Dokters moeten op de punt van hun stoel gaan zitten'



opnamen gering. Bij zo'n patiënt hoef je niet te starten met die intensieve behandeling. Maar bij hoogrisicopatiënten zeggen de huidige Nederlandse en Europese richtlijnen: start met prednison gecombineerd met een immuunsuppressivum, methotrexaat (Emthexate) of azathioprine en blijf de patiënt goed volgen. Wij stellen: komt hij of zij niet van de steroïden af – en dat gold voor tweederde van de patiënten in onze top-downstudie, zo waardeloos is prednison eigenlijk – stap dan snel over op de door ons voorgestelde combinatie.'

De prominente Amerikaanse crohn-onderzoeker prof. William Sandborn (Mayo Clinic, Rochester) is het daarmee eens. Vanuit Amerika meldt hij dat hij twee weken geleden de resultaten heeft gezien van de SONIC-trial: 'Die data lieten duidelijk zien dat infliximab monotherapie superieur is aan azathioprine en dat de combinatie van infliximab met azathioprine superieur is aan monotherapie met infliximab of azathioprine. Dat zal leiden tot het eerder toepassen van anti-TNF-strategieën – als monotherapie of als combinatietherapie – in plaats van de stapsgewijze benadering.'

Ontstekingsreactie

Ter herinnering: de ziekte van Crohn kenmerkt zich door een verstoring in het evenwicht tus-



Door de ontsteking van de dikke darm is een stenose opgetreden (linksonder) en heeft de wand van de darm een onregelmatige vorm aangenomen (midden).

sen Th1- en Th2-cellen. Afweercellen worden daardoor voortdurend aangezet tot een ontstekingsreactie, met een verhoogde expressie van interleukine-12, interferongamma, en TNF-alfa. Bekend is dat de ziekte samenhangt met genetische factoren. En dat bij genetisch ontvankelijke personen de intestinale flora van belang is bij het in gang zetten van de ontsteking. D'Haens: 'Het is onduidelijk of het daarbij gaat om bacteriën die normaal gezien niet aanwezig zijn of dat het – veel waarschijnlijker – gaat om bacteriën die onder normale omstandigheden onschuldig zijn en die bij deze patiënten door hun vergrote gevoeligheid een ongebreidelde ontsteking in gang zetten.' Maar, merkt hij op, onze kennis van de microbiële flora is nog verre van compleet.

'Inmiddels', zegt Hommes, 'zijn er 33 kandidaat-genen die een rol spelen bij het ontstaan van Crohn. Elf daarvan zijn bevestigd.' Volgens Geert D'Haens is de ernst van de ziekte – mild of agressief – waarschijnlijk genetisch bepaald. 'Ik heb een flink aantal eeneiige tweelingen met de ziekte gezien; beiden hebben vaak hetzelfde ziektebeeld.'

Ook omgevingsfactoren spelen misschien een rol. 'Men ziet wel een correlatie tussen hygiëne en de ziekte van Crohn', zegt D'Haens. 'Hoe hygiënischer het milieu, hoe hoger de incidentie. De ziekte komt veel minder voor in India of Latijns-Amerika.'

Patiënten zijn meestal 20 tot 25 jaar als de ziekte zich openbaart. Toch is de microbiële darmflora na de eerste drie levensjaren al relatief constant, stelt Hommes. Waarom duurt het dan zolang? 'Waarschijnlijk omdat gedurende al die jaren de interactie tussen normale bacteriën en de gestoorde immunoreactie (T-cellen) van de darmbekleding verandert. Althans bij proefdieren lijkt het zo te gaan. Hommes pleit dan ook voor medicijnen die op dat mechanisme aangrijpen, zoals de combinatie infliximab en azathioprine. 'In tegenstelling tot andere medicijnen waarvan we de precieze werking niet goed kennen.'

Toxisch

De bestaande medicatie zou D'Haens niet meteen toxisch noemen, maar zonder risico's is ze ook niet. 'Er is een discreet verhoogd risico op bijvoorbeeld lymfoma bij patiënten die immuunsuppressieve medicatie krijgen en ongetwijfeld een sterk verhoogd risico op ernstige infecties. Daarom moeten we naar behandelingen toe die veiliger zijn en dichter staan bij de pathofysiologie: dus gericht zijn op de 'schuldige' bacterie, eerder dan op ontste-

kingsmechanismen die tenslotte alle secundair zijn.'


Er zitten volgens een recent overzicht door onder anderen William Sandborn in *The Lancet* (5 juli) talloze nieuwe medicijnen in de pijplijn, zoals antistoffen tegen interleukine-12, antilichamen tegen interferongamma, en tegen bepaalde stoffen die een rol spelen bij de recruitering van ontstekingscellen (zogenaamde anti-adhesiemoleculen).

Geen enkel van de middelen die de werking van T-cellen blokkeren, heeft tot dusver fase III bereikt. En behalve van de TNF-antagonisten is alleen van de anti-adhesiemoleculen werkzaamheid aangetoond. Sandborn zegt zelf vooral veel te verwachten van het anti-interleukine 12/23 ustekinumab.

Voorlopercellen

Of en welke van deze middelen de praktijk zullen halen, is de vraag. Hommes is er sceptisch over: 'Ondanks alle goeroes met hun fraaie voorspellingen'. Lachend voegt hij daaraan toe: 'Maar ik ben zelf ook een goeroe, hoor.'

De reden van zijn scepsis: tachtig tot negentig procent van alle nieuwe, 'beloftevolle' biologicals van de afgelopen vijftien jaar is uiteindelijk gestrand. 'De komende vijf jaar gaan belangrijkste veranderingen in de spreekkamer komen van onze kennis over prognostische factoren, zoals biomarkers in het bloed of in het weefsel.'

Op de langere termijn zit er mogelijk muziek in de toepassing van mesenchymale stamcellen. Hommes: 'Die zijn afkomstig uit het stroma, het steunweefsel van het beenmerg, of uit vetcellen. Het zijn bijzonder potente voorlopercellen met een sterk regenererend en krachtig immunosuppressief vermogen.' Hommes wil de werkzaamheid en het moleculaire mechanisme van deze stamceltherapie bestuderen in muismodellen en de veiligheid en uitvoerbaarheid van de behandeling bepalen. 'Vorig jaar heeft de CCMO (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, *red.*) het eerste protocol voor dat onderzoek in Nederland goedgekeurd. Min of meer uitbehandelde patiënten ondergaan eenmaal een beenmergpunctie, daarna laten we de stamcellen expanderen en kunnen we ze voor langere tijd behandelen. Inmiddels hebben we de zesde patiënt geïncludeerd. Bij de eerste vijf waren er drie met verrassende goede uitkomsten. In fase I moet je de resultaten in de eerste plaats interpreteren op haalbaarheid en veiligheid van de therapie, maar de eerste gegevens stemmen hoopvol.' 



De artikelen waarnaar wordt verwezen zijn als pdf beschikbaar onder de digitale versie van dit artikel op www.medischcontact.nl.