

Steeds duidelijkere plaats voor proactieve TDM bij IBD

De tumornecrosefactor-alfa (TNF- α)-remmers zijn bij uitstek geschikt voor ‘therapeutisch drug monitoring’ (TDM) bij inflammatoire darmziekten (IBD), zegt dr. Luc Derijks, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog (Máxima MC, Veldhoven). Maar waar reactieve TDM al redelijk geaccepteerd is in de dagelijkse klinische praktijk, was er voor proactieve TDM tot nog toe te weinig bewijs om hier in de richtlijnen concrete aanbevelingen over te doen.¹⁻³ “Er komt echter steeds meer literatuur beschikbaar die aantoont dat het proactief uitvoeren van TDM bij IBD beter is dan de standaardzorg en mogelijk zelfs beter dan reactieve TDM.”⁴

TDM is het meten van de concentratie van een geneesmiddel in het bloed van patiënten, gevolgd door interpretatie en een doseeradvies, zegt Luc Derijks. In de praktijk kan TDM helpen de uitkomsten van patiënten te verbeteren en een meer

tiënten had een substantieel deel ook nog antilichamen tegen de TNF α -remmer. Niet-temin was een aantal van deze patiënten in klinische remissie, met subtherapeutische, soms niet aantoonbare bloedspiegels. Aan de andere kant had ongeveer een kwart van

Proactieve TDM was geassocieerd met een significante afname van het risico op behandelfalen

‘treat-to-target’-benadering toe te passen. Sinds zijn opleiding is hij bezig met TDM bij IBD: zo was zijn promotieonderzoek gericht op TDM met thiopurines bij IBD.⁵ “Ik ontdekte toen al dat daar veel muziek in zat.” Later bleken ook de biologicals die ingezet worden bij IBD uitermate geschikt voor TDM. “Wij hebben op een gegeven moment bij al onze IBD-patiënten die infliximab gebruikten een bloedspiegelbepaling gedaan.⁶ We zagen daarbij dat bij ongeveer een derde van de patiënten bloedspiegelwaarden voor infliximab onder de minimaal effectieve concentratie lag. Van deze pa-

de patiënten supratherapeutische spiegels met soms onvoldoende respons op infliximab. Bij die patiënten was het zinniger om over te stappen naar een middel met een geheel ander werkingsmechanisme. Dit soort bevindingen heeft van mij echt een ‘believer’ van proactieve TDM gemaakt.”

Meta-analyse

Er zijn 2 manieren om TDM uit te voeren: reactief en proactief. Bij reactieve TDM worden alleen concentraties van het geneesmiddel gemeten als het niet goed gaat met de patiënt, bij het uitblijven of wegval-



Dr. L.J.J. Derijks, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Máxima MC, Eindhoven

van effectiviteit of het optreden van bijwerkingen. Bij proactieve TDM worden de geneesmiddelconcentraties onafhankelijk van de toestand van de patiënt op gezette tijden gemeten, wat zorgverleners in staat

stelt om de dosis te optimaliseren voordat klinische symptomen ontstaan. “Reactieve TDM van TNF α -remmers is bij IBD al redelijk ingevoerd in de dagelijkse klinische praktijk”, zegt Derijks. “Voor proactieve TDM werden in de Europese en Amerikaanse IBD-richtlijnen, die alweer een paar jaar oud zijn, destijds nog geen duidelijke uitspraken gedaan.¹⁻³ Maar er komt wel steeds meer bewijs voor de werkzaamheid van proactieve TDM bij IBD, zoals ook blijkt uit een meta-analyse van Sethi et al., in 2023 gepubliceerd in *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*.⁴ In deze analyse zijn 26 studies naar TNF α -remmers bij IBD geïncludeerd die de standaardzorg vergeleken met reactieve of proactieve TDM, of reactieve TDM vergeleken met proactieve TDM. Derijks: “De onderzoekers zagen dat in vergelijking met standaardzorg proactieve TDM geassocieerd was met een significante afname van het risico op behandelfalen en met een niet-significante afname in de noodzaak voor chirurgie en ziekenhuisopnames.” Daarnaast was proactieve TDM geassocieerd met hogere percentages endoscopische en klinische remissie. In vergelijking met reactieve TDM was proactieve TDM geassocieerd met een significant lager risico op behandelfalen en significant minder ziekenhuisopnames.

Voor- en nadelen

Het doen van TDM in het algemeen kent een aantal voordelen. Deze zijn samenge- ➔

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE RINVOQ® (juli 2023)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Naam en samenstelling:** RINVOQ 15 mg tabletten met verlengde afgifte. Elke tablet met verlengde afgifte bevat upadacitinib-hemihydraat, overeenkomend met 15 mg upadacitinib. RINVOQ 30 mg tabletten met verlengde afgifte. Elke tablet met verlengde afgifte bevat upadacitinib-hemihydraat, overeenkomend met 45 mg upadacitinib. **Indicaties:** RINVOQ is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende ziekten: actieve reumatoïde artritis (RA), actieve psoriasis, actieve spondylarthritis (SpA) bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op een of meer disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD's), of conventionele behandeling die niet kunnen verdragen. RINVOQ kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrefaat. RINVOQ is geïndiceerd voor de behandeling van axiale spondylarthritis: actieve niet-radiografische axiale spondylarthritis bij volwassen patiënten met objectieve tekenen van ontsteking, die onvoldoende hebben gereageerd op niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), en actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op conventionele behandeling. RINVOQ is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis (constitueel eczeem) bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar die in de aanmerking komen voor systemische therapie. RINVOQ is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (CU) en voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn die onvoldoende reageren op, niet meer reageren op of intolerant waren voor een conventionele behandeling of een biologisch geneesmiddel (biologisch). **Dosering: Reumatoïde artritis, artros psoriasis en axiale spondylarthritis:** De aanbevolen dosis upadacitinib is 15 mg eenmaal daags. Als patiënten met axiale spondylarthritis na 16 weken behandeling geen klinische respons hebben, dient stoppen van de therapie te worden overwogen. **Atopische dermatitis:** De aanbevolen dosis upadacitinib is 15 mg of 30 mg eenmaal daags, afhankelijk van de toestand van de individuele patiënt. Bij patiënten $\geq$ 65 jaar is de aanbevolen dosis 15 mg eenmaal daags. De aanbevolen dosis upadacitinib is 15 mg eenmaal daags voor adolescenten (van 12 tot en met 17 jaar) met een gewicht van ten minste 30 kg. Upadacitinib kan worden gebruikt met of zonder topische corticosteroiden. **Colitis ulcerosa:** De aanbevolen indicatiedosis upadacitinib is 45 mg eenmaal daags gedurende 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. De aanbevolen onderhoudsdosis upadacitinib is 15 mg of 30 mg eenmaal daags, afhankelijk van de toestand van de individuele patiënt. Bij patiënten $\geq$ 65 jaar is de aanbevolen dosis 15 mg eenmaal daags. **Ziekte van Crohn:** De aanbevolen indicatiedosis upadacitinib is 45 mg eenmaal daags gedurende 12 weken. Bij patiënten die na de aanvankelijke indicie

gedurende 12 weken geen voldoende therapeutisch voordeel hebben bereikt, kan overwogen worden de indicatie met nog eens 12 weken te verlengen met een dosis van 30 mg eenmaal daags. De aanbevolen onderhoudsdosis upadacitinib is 15 mg of 30 mg eenmaal daags, afhankelijk van de toestand van de individuele patiënt. Bij patiënten $\geq$ 65 jaar is de aanbevolen onderhoudsdosis 15 mg eenmaal daags. **Voor alle indicaties geldt:** Een behandeling mag niet worden ingezet bij patiënten met een absolute neutrofielentelling (ANC) $< 0,5 \times 10^9$ cellen/l, een absolute neutrofielentelling (ANC) $< 1 \times 10^9$ cellen/l of een hemoglobinewaarde (Hb) < 8 g/dl. Zie rubriek 4.2 in de volledige SmPC voor overige informatie over dosering, laboratoriumwaarden en behandelduur. **Contra-indicaties:** Over-voeligheidsreacties op upadacitinib of op een van de hulpstoffen. Actieve tuberculose (Tbc) of andere actieve infecties. Zwaarschap. **Bijwerkingen:** Upadacitinib dient bij de volgende patiënten alleen te worden gebruikt wanneer er voor hen geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn: patiënten van 65 jaar en ouder; patiënten met een atherosclerotische cardiovasculaire aandoening of andere cardiovasculaire risicofactoren in de medische voorgeschiedenis (zoals patiënten die al lang roken of eerder langdurig hebben gerookt); patiënten met risicofactoren voor maligniteiten (bijv. patiënten met een aanwezige maligniteit of een maligniteit in de medische voorgeschiedenis). Er zijn in klinische onderzoeken met upadacitinib voorvallen van MACC, diep veneuze trombose en longembolie waargenomen. Combinaties met andere krachtige immunosuppressiva zijn niet in klinische onderzoeken geëvalueerd en worden niet aanbevolen, omdat een risico op versterkte immunosuppressie niet kan worden uitgesloten. Er is bij patiënten die upadacitinib kregen melding gemaakt van ernstige en soms dodelijke infecties (pneumonie, cellulitis, bacteriële meningitis en sepsis) en van opportunistische infecties (tuberculose, multidermatomale herpes zoster, orale/beesfagale candidiasis en cryptococcose). Patiënten moeten zorgvuldig gemonitord worden op het ontstaan van tekenen en symptomen van infectie tijdens en na de behandeling met upadacitinib. De behandeling met upadacitinib moet worden onderbroken als een patiënt een ernstige of opportunistische infectie krijgt. Screen patiënten op tuberculose voordat met een behandeling met upadacitinib wordt begonnen. Upadacitinib mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose. In klinische onderzoeken werd melding gemaakt van virale reactivering, inclusief gevallen van reactivering van het herpesvirus (bijv. herpes zoster). Het risico op herpes zoster lijkt hoger te zijn bij Japanse patiënten die werden behandeld met upadacitinib. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de respons op vaccinaties met levende vaccins bij patiënten die upadacitinib krijgen. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins tijdens of onmiddellijk vóór de behandeling met upadacitinib wordt niet aanbevolen. Bij patiënten die met een JAK-remmer (inclusief upadacitinib) zijn behandeld, zijn lymfomen en andere maligniteiten gemeld. Niet-melanoom huidkankers (NMS-C) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met upadacitinib. Immunomodulerende geneesmiddelen kunnen het risico op maligniteiten, inclusief lymfomen, verhogen. De klinische gegevens zijn momenteel beperkt. Bij $\geq 1\%$ van de

patiënten in klinische onderzoeken werd melding gemaakt van een absolute neutrofielentelling (ANC) $< 1 \times 10^9$ cellen/l, absolute lymfocytentelling (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ cellen/l en hemoglobine < 8 g/dl. Gevallen van diverticulitis en gastro-intestinale perforaties zijn gemeld in klinische onderzoeken en tijdens post-marketing observaties. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van upadacitinib bij patiënten met een divertikel-aandoening en in het bijzonder bij patiënten die gelijktijdig chronisch worden behandeld met geneesmiddelen geassocieerd met verhoogd risico op diverticulitis: NSAID's, corticosteroiden en opioïden. De behandeling met upadacitinib werd in verband gebracht met een dosisaafhankelijke toename in lipideparameters, inclusief totaal cholesterol, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol. Het effect van deze verhoogde lipidenparameters op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet vastgesteld. De behandeling met upadacitinib werd in verband gebracht met een toegenomen incidentie van verhoogde leverenzymen in vergelijking met placebo. Als een toename van ALAT en ASAT wordt waargenomen tijdens routinecontroles van de patiënt en door het geneesmiddel geïndiceerde lever schade wordt vermoed, moet de behandeling met upadacitinib worden onderbroken tot deze diagnose wordt uitgesloten. Er zijn bij patiënten die met upadacitinib zijn behandeld ernstige overgevoeligheidsreacties zoals anafylaxie en anafylactische shock gemeld. Als er een klinisch significante overgevoeligheidsreactie optreedt, dient de behandeling met upadacitinib te worden gestaakt. Zie voor een volledige lijst de huidige SmPC. **Bijwerkingen:** Zeer vaak ($\geq 1/10$): bovenste luchtweginfecties, acne, Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): bronchitis, herpes zoster, herpes simplex, folliculitis, influenza, urineweginfecties, pneumonie, niet-melanoom huidkanker, anemie, neutropenie, lymfopenie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hoesten, buikpijn, misselijkheid, urticaria, rash, vermoeidheid, pyrexie, verhoogde CK in bloed, ALAT verhoogd, ASAT verhoogd, gewicht verhoogd, hoofdpijn. Zie voor een volledige lijst de huidige SmPC. **Farmacotherapeutische groep:** Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva. **ATC code:** L04AA44. **Afleverstatus:** U.K. **Vergoedingsstatus:** de kosten voor RINVOQ zijn declarabel voor ziekenhuizen via de add-on regeling. Voor prijzen wordt verwezen naar de 2-index tax. **Registratienummer:** EU/19/19/1404/001-01. **Registratiehouder:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Duitsland. Neem voor vragen contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder: AbbVie B.V., Weglaan 9, 2132 JD Hordijkpolder, Telefoon: 088 322 2843. **Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (www.ema.europa.eu) en op www.productinformatie.abbvie.nl.**

abbvie

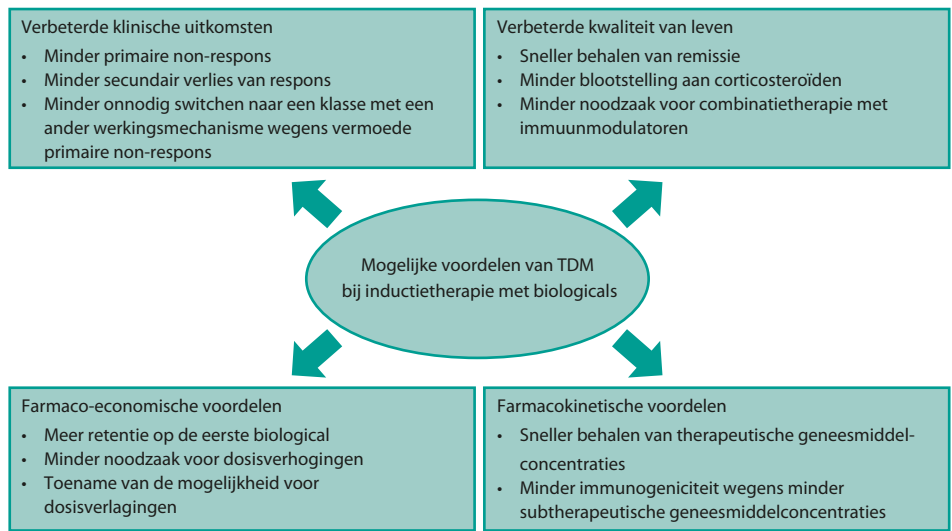


Verkorte Productinformatie Jyseleca

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Samenstelling:** elke filmomhulde tablet bevat filgotinibmaleaat, overeenkomend met 100 of 200 mg filgotinib. Elke filmomhulde tablet van 100 mg bevat 76 mg lactose (als monohydraat). Elke filmomhulde tablet van 200 mg bevat 152 mg lactose (als monohydraat). **Indicaties:** Reumatoïde artritis. Jyseleca is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op, of die intolerant zijn voor een of meer disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD's). Jyseleca kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrefaat (MTX). **Colitis ulcerosa:** Jyseleca is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa die onvoldoende hebben gereageerd op, of die intolerant waren voor conventionele therapie of een biologisch. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Actieve tuberculose (Tbc) of andere actieve infecties. Zwaarschap. **Bijwerkingen:** **WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Filgotinib dient alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn voor patiënten: “van 65 jaar en ouder; met een voorgeschiedenis van de huidige maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteit; Immunosuppressieve geneesmiddelen: De combinatie van filgotinib met andere krachtige immunosuppressiva zoals ciclosporine, tacrolimus, biologicals of andere Janus-kinaseremmers (JAK-remmers) wordt niet aanbevolen, omdat een risico op additieve immunosuppressie niet kan worden uitgesloten. Infecties: Voordat filgotinib wordt ingesteld, moeten de risico's en voordelen van behandeling worden overwogen bij patiënten: “met chronische of recidiverende infectie; “die onderliggende aandoeningen die hen vatbaar kunnen maken voor infectie. Patiënten moeten tijdens en na behandeling met filgotinib nauwlettend worden gemonitord op het ontstaan van tekenen en symptomen van infecties. Als er tijdens behandeling met filgotinib een infectie ontstaat, moet de patiënt zorgvuldig worden gemonitord en moet de behandeling met filgotinib tijdelijk worden onderbroken als de patiënt niet reageert op standaard antimicrobiële therapie. De behandeling met filgotinib kan worden hervat zodra de infectie onder controle is. Omdat de incidentie van infecties bij ouderen en in diabetesse populaties over het algemeen is verhoogd, is moeten ouderen en patiënten met diabetes met voorzichtigheid worden behandeld. Bij patiënten van 65 jaar en ouder dient filgotinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn. Tuberculose: Filgotinib mag niet aan patiënten met actieve Tbc worden toegediend. Bij patiënten met latente Tbc moet de standaard antimicrobiële therapie worden gestart voordat filgotinib wordt toegediend. Patiënten dienen te worden gemonitord op de ontwikkeling van tekenen en symptomen van Tbc, ook patiënten met een negatieve test voor latente Tbc-infectie voorafgaand aan het starten van de behandeling. **Virale reactivering:** Als een patiënt herpes zoster krijgt, moet de behandeling met filgotinib tijdelijk worden onderbroken tot de episode verdwijnt. Voorafgaand aan en tijdens behandeling met filgotinib moet screening op virale hepatitis en controle op reactivering volgens de klinische richtlijnen worden uitgevoerd. **Maligniteit:** Lymfomen en andere maligniteiten zijn gemeld bij patiënten die JAK-remmers, waaronder filgotinib, krijgen. In een groot gerandomiseerd onderzoek met actieve controle naar toefactinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder met ten minste één extra cardiovasculaire risicofactor werd een hoger percentage van maligniteiten, met name longkanker, lymfomen en niet-melanoom huidkanker (NMS-C, non-melanoma skin cancer) waargenomen met toefactinib vergeleken met TNF-remmers. Bij patiënten van 65 jaar en ouder, bij patiënten die roken of langdurig gerookt hebben, of patiënten met andere risicofactoren voor maligniteit (bijv. huidige maligniteit of geschiedenis van maligniteit), dient filgotinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn. Niet-melanoom huidkanker (NMS-C) zijn gemeld bij patiënten die met filgotinib werden behandeld. Periodiek huidonderzoek wordt aanbevolen voor alle patiënten, vooral voor degenen met een verhoogd risico op huidkanker. **Hematologische afwijkingen:** De behandeling mag niet worden gestart of moet tijdelijk worden onderbroken bij patiënten met een ANC van $< 1 \times 10^9$ cellen/l of een ALC van $< 0,5 \times 10^9$ cellen/l of hemoglobine < 8 g/dl dat tijdens de routinebehandeling van de patiënt werd waargenomen. **Vaccinaties:** Het gebruik van levende vaccins tijdens of onmiddellijk voorafgaand aan behandeling met filgotinib wordt niet aanbevolen. **Lipiden:** Behandeling met filgotinib ging gepaard met dosisaafhankelijke stijgingen van de lipidenparameters. Het effect van deze verhogingen in lipidenparameters op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet vastgesteld. **Ernstige nadelige cardiovasculaire voorvallen (MACC):** Bij patiënten die filgotinib innamen, zijn voorvallen van MACC gemeld. Daarom dient filgotinib bij patiënten van 65 jaar en ouder, bij patiënten die roken of langdurig gerookt hebben en patiënten met een geschiedenis van een atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of andere cardiovasculaire risicofactoren, alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn. **Veneuze trombo-embolie (VTE):** Bij patiënten die JAK-remmers, waaronder filgotinib, kregen, zijn voorvallen van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE, pulmonaire embols) gemeld. Bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor maligniteit dient filgotinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn. Bij patiënten met andere bekende risicofactoren voor VTE dan cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor maligniteit dient filgotinib met voorzichtigheid te worden gebruikt. Andere risicofactoren voor VTE dan cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor maligniteit zijn onder andere eerdere VTE, patiënten die een zware operatie ondergaan, immobilisatie, gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva of hormoonsubstitutie therapie, erfelijke coagulatieaandoening. Patiënten dienen tijdens de behandeling met filgotinib periodiek opnieuw te worden geëvalueerd om te bepalen of er veranderingen zijn in het risico op VTE. Patiënten met tekenen en symptomen van VTE moeten direct geëvalueerd worden en filgotinib moet worden stopgezet bij patiënten met vermoeden van VTE, ongeacht de dosis. Gebruik bij patiënten van 65 jaar en ouder: Gezien het verhoogde risico op MACC, maligniteiten, ernstige infecties en mortaliteit ongeacht de oorzaak bij patiënten van 65 jaar en ouder dient filgotinib bij deze patiënten alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn. **Borstvoeding:** Filgotinib is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. **Bijwerkingen:** Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): urineweginfectie, infectie van de bovenste luchtwegen, lymfopenie, duizeligheid, nausea. **Soms** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): herpes zoster, pneumonie, sepsis, neutropenie, hypercholesterolemie, verhoogd creatinefosfokinase in het bloed. Zie ook de SmPC. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE:** Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA44. **AFLEVERSTATUS:** U.K. **PRIS:** 2-index. **VERGOEDING:** Op verstrekking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringwet en begeleidende uitvoeringsregeling. **VERGUNNING:** EU/120/1480/001-002-003-004. **REGISTRATIEHOUDER:** Galapagos NV, Generaal De Wittelaan L11 A3, 2800 Mechelen, België. **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** Galapagos Biopharma Netherlands B.V., Willem Einthovenstraat 13, 2342 BH Oegstgeest. **DATUM:** Deze tekst is het laatste hersien op maart 2023. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Galápagos





Figuur 1. Mogelijke voordelen van proactieve TDM met TNFα-remmers tijdens inductietherapie bij patiënten met IBD. Figuur aangepast naar Papamichael K, et al.⁷

vat in *figuur 1*. TDM kent ook enkele nadelen. “Zo moeten we patiënten vragen bloed te prikken, bij voorkeur een dalspiegel. Dit kan voor hen best wat gedoe zijn, zeker als een patiënt thuis zichzelf subcutaan een TNFα-remmer toedient.” En TDM kost geld. “Toen we begonnen met TDM van biologicals waren de bepalingen erg duur, maar nu,

jaren in steeds meer centra in Nederland zijn intrede zal doen.”

Referenties

1. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;153:827-34.

2. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn’s disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14:4-22.

3. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16:2-17.

4. Sethi S, Dias S, Kumar A, et al. Meta-analysis: The efficacy of therapeutic drug monitoring of anti-TNF-therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57:1362-74.

5. Derijks LJJ. Thiopurines in inflammatory bowel disease: New strategies for optimization of pharmacotherapy. Proefschrift, Universiteit van Amsterdam. 2005.

6. Warman A, Straathof JWA, Derijks LJJ. Therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease patients in a teaching hospital setting: results of a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:242-8.

7. Papamichael K, Stocco G, Ruiz del Agua A. Challenges in therapeutic drug monitoring: optimizing biological treatments in patients with inflammatory bowel disease and other immune-mediated inflammatory diseases. *Ther Drug Monit*. 2023;45:579-90.

8. Aronson JK, Hardman M. ABC of monitoring drug therapy. Measuring plasma drug concentrations. *BMJ*. 1992;305:1078-80.

met de nieuwe technieken en schaalvergroting, wegen de kosten van de bepaling bij IBD eigenlijk niet meer op tegen de kosten van de geneesmiddelen.” Een kanttekening hierbij is dat er (nog) niet veel goede kosteneffectiviteitsstudies zijn op dit gebied.

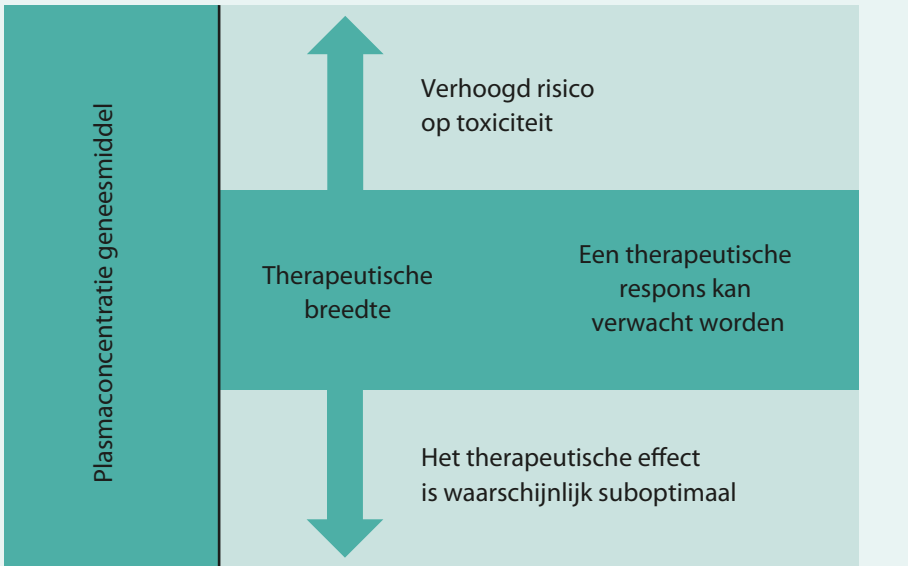
Proactieve TDM steeds eenvoudiger

Door het beschikbaar komen van meer en meer positieve resultaten van proactieve TDM ziet Derijks een transitie ontstaan van reactieve TDM naar proactieve TDM. Deze transitie wordt geholpen door het feit dat het toepassen van proactieve TDM steeds eenvoudiger wordt. Denk hierbij aan ontwikkelingen als vingerpriktests waarmee mensen thuis bloed kunnen prikken, of biosensoren waarmee een druppeltje bloed uitgelezen kan worden door een smartphone. “Dit laatste is nog wel toekomstmuziek, maar de techniek is er al.” Een andere ontwikkeling betreft de toepassing van farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD)-modellen waarmee steeds beter voorspeld kan worden in welke mate een patiënt een respons zal vertonen op een bepaalde concentratie van een geneesmiddel (‘precision dosing’). Derijks: “Ik ben er dan ook van overtuigd dat proactieve TDM de komende

Randvoorwaarden TDM

Niet elke behandeling is geschikt voor TDM. Derijks benoemt 6 belangrijke randvoorwaarden waaraan geneesmiddelen in het algemeen moeten voldoen voor het kunnen toepassen van TDM.

Er moet een blootstelling-responsrelatie zijn: als de bloedspiegel van het geneesmiddel niets zegt over de uitkomsten bij patiënten, dan heeft het geen zin deze spiegel te meten (anders dan voor het vaststellen van therapietrouw). De spiegel-effectrelatie moet beter zijn dan de dosis-effectrelatie, anders kan simpelweg een hogere dosis gegeven worden om het juiste effect te bereiken. Er moet sprake zijn van een grote variabiliteit in farmacokinetiek tussen patiënten. Dit betekent dat als een bepaald geneesmiddel in eenzelfde dosering aan verschillende patiënten gegeven wordt, dit bij die patiënten tot verschillende spiegels leidt. Het geneesmiddel moet een smalle therapeutische breedte hebben. De therapeutische breedte betreft het gebied tussen de minimaal effectieve concentratie en de maximaal tolereerbare dosis (*figuur 2*). Als dit gebied breed is, is een concentratie al snel juist en is TDM niet noodzakelijk. Er moet met de behandeling niet gestuurd kunnen worden op klinisch effect. Bij de behandeling met bètablokkers voor hypertensie bijvoorbeeld wordt aan de hand van de bloeddruk gemeten of het middel werkzaam is. Het meten van de concentratie bètablokker in het bloed is dan over het algemeen zinloos. De techniek om TDM uit te voeren moet voorhanden en kosteneffectief zijn.



Figuur 2. Het concept van therapeutische breedte. Bij concentraties boven de therapeutische breedte is er een verhoogd risico op toxiciteit, bij concentraties onder de therapeutische breedte zal de werking van het geneesmiddel suboptimaal zijn. Figuur aangepast naar Aronson JK, et al.⁸

Drs. Bianca Hagenaars, wetenschapsjournalist

Referenties: 1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_n.pdf 2. Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn’s Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):412-424. 3. Danese S, et al. Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn’s Disease. *Gastroenterology*. 2019 Oct;157(4):1007-1018 4. Feagan BG, Lasch K, Lissos T, et al. Rapid response to vedolizumab therapy in biologic-naïve patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):130-138. 5. Kopylov V, Verstockt B, Biedermann L, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab in anti-TNF-naïve patients with inflammatory bowel disease — A multicenter retrospective European study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(11):2442-2451. 6. Vermeire S, Sandborn WJ, Baert F, et al. OP23 Efficacy and safety of vedolizumab SC in patients with moderately to severely active Crohn’s disease: Results of the VISIBLE 2 study. *J Crohns Colitis*. 2020;14(Supplement 1):S020-1. 7. Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):400-411. 8. Sands BE, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1215-1226. 9. Narula N, et al. Vedolizumab for Ulcerative Colitis: Treatment Outcomes from the VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2018 Sep;113(9):1345. 10. Brian Bressler, et al. Vedolizumab and Anti-TNFα Real-World Outcomes in Biologic-Naïve Inflammatory Bowel Disease Patients: Results from the EVOLVE Study. *J Crohns Colitis*. 2021 Mar 31;jjab058. doi: 10.1093/ecco-ijc/jiab058. Online ahead of print. Supplementary data. 11. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomised trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):562-572.e12. 12. Loftus EV Jr, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Oct;52(8):1353-1365

Verkorte geneesmiddeleninformatie. Naam van het geneesmiddel: Entyvio 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit. Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen. **Kwalitatieve en Kwantitatieve samenstelling:** Entyvio 300 mg (vedolizumab i.v.). Elke injectieflacon bevat 300 mg vedolizumab. Na reconstitutie bevat elke ml 60 mg vedolizumab. Entyvio 108 mg (vedolizumab s.c.): Elke voorgevulde spuit en voorgevulde pen bevat 108 mg vedolizumab in 0,68 ml. **Farmaceutische vorm:** Voor i.v.: Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Voor spuit en pen: Oplossing voor injectie. **Therapeutische indicaties:** Colitis ulcerosa: Entyvio is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa die ontorekend reageerden op, niet meer reageerden op of intolerantie vertoonden voor conventionele therapie of een tumornecrosefactoralfaantagonist (TNF-αantagonist). Ziekte van Crohn: Entyvio is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn die ontorekend reageerden op, niet meer reageerden op of intolerantie vertoonden voor conventionele therapie of een tumornecrosefactoralfaantagonist (TNF-αantagonist). Pouchitis: Entyvio is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve chronische pouchitis die een proctocolonitomie met aanleggen van een ileoanale anastomose met pouch hebben ondergaan voor colitis ulcerosa en die onvoldoende reageren of niet meer reageren op behandeling met antibiotica. **Contraindicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van hulpstoffen. Actieve ernstige infecties, zoals tuberculose (TBC), sepsis, cytomegalovirus, listeriosis en opportunistische infecties, zoals progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML). **Dosering en wijze van toediening:** zie SmPC. Het aanbevolen dosisschema van vedolizumab i.v. is 300 mg, toegediend via intraveneuze infusie, in week 0, 2 en 6, en daarna om de 8 weken. Het aanbevolen dosisschema van vedolizumab s.c. als onderhoudsbehandeling, volgend op minimaal 2 intraveneuze infusies, is 108 mg, toegediend via subcutane injectie eenmaal per 2 weken. De eerste subcutane dosis moet worden toegediend in plaats van de volgende geplande intraveneuze dosis en daarna om de 2 weken. Bij Pouchitis moet de behandeling met vedolizumab tegelijk worden geïnitieerd met de standaardzorg antibiotica (bijv. een kuur van vier weken met ciprofloxacine) (zie rubriek 5.1 van de SmPC). Stopzetten van de behandeling moet worden overwogen indien er geen bewijs van therapeutisch voordeel wordt waargenomen na 14 weken behandeling met vedolizumab. Herbehandeling: Er zijn geen gegevens met betrekking tot herbehandeling beschikbaar voor patiënten met pouchitis. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Vedolizumab i.v. moet toegediend worden in een zorgsetting die is uitgerust voor behandeling van acute overgevoelighedsreacties, zoals anafylaxie, voor het geval die zich voordoen. Geschikte monitoring- en medische ondersteuningsmaatregelen moeten beschikbaar zijn voor onmiddellijk gebruik wanneer vedolizumab i.v. wordt toegediend. Alle patiënten moeten tijdens elke infusie voortdurend onder toezicht blijven. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden. **Infusiegerelateerde reacties en overgevoelighedsreacties:** vedolizumab i.v.: In klinisch onderzoek zijn infusiegerelateerde reacties (IRR) en overgevoelighedsreacties gemeld, waarbij de meerderheid licht tot matig van aard was. Als een ernstige IRR, anafylactische reactie of andere ernstige reactie voorkomt, moet toediening van Entyvio onmiddellijk worden stopgezet en een aangewezen behandeling worden ingesteld (bijvoorbeeld epinefrine en antihistaminica). Als een lichte tot matige IRR voorkomt, kan de infusiesnelheid worden vertraagd of onderbroken en een aangewezen behandeling worden ingesteld. Vedolizumab s.c.: In klinisch onderzoek zijn overgevoelighedsreacties gemeld, waarbij de meerderheid licht tot matig van aard was. Als een anafylactische reactie of andere ernstige reactie voorkomt, moet toediening van vedolizumab onmiddellijk worden stopgezet en een aangewezen behandeling worden ingesteld. **Infecties:** Vedolizumab is een darmselectieve integrineantagonist waarvan geen systemische immunosuppressieve werking is vastgesteld. Artsen moeten zich bewust zijn van het mogelijke verhoogde risico op opportunistische infecties of infecties waarvan de darm een defensieve barrière is. Behandeling met vedolizumab mag niet worden ingesteld bij patiënten met actieve, ernstige infecties totdat de infecties onder controle zijn, en arts en moeten overwegen om de behandeling niet toe te dienen bij patiënten die een ernstige infectie ontwikkelen tijdens chronische behandeling met vedolizumab. Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van vedolizumab wordt overwogen bij patiënten met een chronische, ernstige infectie die onder controle is of met een voorgeschiedenis van recidiverende, ernstige infecties. Patiënten moeten, tijdens en na behandeling nauwlettend worden opgevolgd voor infecties. Vedolizumab is gecontraïndiceerd bij patiënten met actieve TBC. Sommige integrineantagonisten en sommige systemische immunosuppressiva zijn geassocieerd met progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML); dat is een zeldzame en vaak fatale opportunistische infectie die wordt veroorzaakt door het John Cunninghamvirus (JCvirus). Door te functioneren aan het α₄β₁ integrine dat tot expressie komt op gut-homing lymfocyten oefent vedolizumab een immunosuppressief effect uit specifiek op de darm. Hoewel geen systemisch immunosuppressief effect werd waargenomen bij gezonde personen, zijn de effecten op de functie van het systemische immuunsysteem bij patiënten met een inflammatoire darmziekte niet bekend. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten met vedolizumab behandelde patiënten opvolgen voor nieuwe of veranderende neurologische klachten en symptomen, zoals vermeld in het educatief materiaal voor artsen, en moeten, als deze voorkomen, neurologische verwijzing overwegen. De patiënt moet een patiëntenwaarschuwingkaart krijgen. Als PML wordt vermoed, mag behandeling met vedolizumab niet worden toegediend; eens bevestigd, moet de behandeling definitief worden stopgezet. **Maligniteiten:** Het risico op maligniteit is groter bij patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn. Immunomodulerende geneesmiddelen kunnen het risico op maligniteit vergroten. **Voorafgaand en gelijktijdig gebruik van biologicals:** Er zijn geen gegevens beschikbaar van klinisch onderzoek met vedolizumab voor patiënten die eerder zijn behandeld met natalizumab of rituximab. Voorzichtigheid is geboden. Patiënten die eerder zijn blootgesteld aan natalizumab moeten normaal minstens 12 weken wachten voordat behandeling met vedolizumab wordt ingesteld. Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van vedolizumab met biologische immunosuppressiva. Daarom wordt het bij deze patiënten niet aanbevolen. **Levende en orale vaccins:** Het wordt aanbevolen dat alle patiënten alle nodige immunisaties krijgen in overeenstemming met de huidige immunisatierichtlijnen voordat behandeling met vedolizumab wordt ingesteld. **Natriumgehalte vedolizumab s.c.:** Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is. **Bijwerkingen:** Er zijn geen klinisch relevante verschillen in het algemene veiligheidsprofiel en de bijwerkingen waargenomen bij patiënten die vedolizumab s.c. kregen vergeleken met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij klinische onderzoeken met vedolizumab i.v., met uitzondering van reacties op de injectieplaats (bij subcutane toediening). De volgende lijst van bijwerkingen is gebaseerd op ervaring tijdens klinisch onderzoek en na het op de markt brengen: Zeer vaak: nasofaryngitis, hoofdpijn, artslagie. Vaak: bronchitis, gastroenteritis, infectie van de bovenste luchtwegen, griep, sinusitis, faryngitis, parasthesie, hypertensie, orofaryngeale pijn, neusverstopping, hoesten, anaal abces, anusfissuur, nausea, dyspepsie, constipatie, abdominale distensie, flatulentie, hemorrhoiden, rash, pruritus, eczeem, erytheem, nachtsweet, acne, spierspasmen, rugpijn, spierzwakte, vermoeidheid, pijn in de ledematen, pyrexie, injectieplaatsreactie (vedolizumab s.c.), rectale hemorrhagie (bij pouchitis). Soms: luchtweginfectie, vulvovaginale candidiasis, orale candidiasis, herpes zoster, folliculitis, reactie op infuusplaats (waaronder: pijn op infuusplaats en irritatie op infuusplaats), infusiegerelateerde reactie, koude rillingen, het koud hebben. Zeer zelden: pneumonie, anafylactische reactie, anafylactische shock, wazig zien. Niet bekend: interstitiële longziekte. Voor een overzicht van alle bijwerkingen: zie de volledige SmPC. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl. **Farmacotherapeutische categorie:** immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATCode: L04AA33. **Houder van de handelsvergunning:** Takeda Pharma A/S, Denemarken. **Nummers van de handelsvergunning:** EU/1/14/923/001, EU/1/14/923/006. **Afleverstatus:** UR. **Datum laatste wijziging van deze tekst:** 31 januari 2022. **Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau** <http://www.ema.europa.eu>. **Vollige productinformatie is verkrijgbaar via de lokale vertegenwoordiger in Nederland:** Takeda Nederland B.V., Hoofddorp of www.takeda.nl. Educatief materiaal voor artsen en de patiëntenwaarschuwingkaart worden ter beschikking gesteld. Vergoedingsstatus: add-on

