

Nieuwe behandelingen in inflammatoire darmziekten

dr. Barbara Willandt // dienst Maag-, darm- en leverziekten, campus Sint-Jan

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn chronische inflammatoire darmziekten die in onze Westerse maatschappij blijven toenemen in frequentie. Het ziekteverloop is variabel, maar vaak treffen ze jonge patiënten, soms met een enorme impact op de levenskwaliteit. Door een groeiend inzicht in de pathofysiologie van de aandoeningen bieden tal van nieuwe therapeutische opties zich de laatste jaren aan. Het wordt in de toekomst dan ook een uitdaging om binnen deze ontwikkelingen de juiste therapeutische keuze te maken voor elke individuele patiënt.

ZIEKTEBEELDEN

De ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en een kleine fractie van 'unclassified colitis' zijn aandoeningen die gekenmerkt worden door chronische inflammatie van de gastro-intestinale tractus. Ze treffen ruim 2,5 miljoen mensen in Europa (0,3 % van de bevolking). De afgelopen 50 jaar werd in de geïndustrialiseerde landen een sterke stijging in incidentie vastgesteld, waarbij vooral de westerse levensstijl en omgevingsfactoren een rol lijken te spelen.(1) De oorzaak van de ziekten is tot op vandaag nog niet volledig gekend, maar lijkt multifactorieel

te zijn. Een combinatie van genetische voorbeschiktheid, een gewijzigde samenstelling van het intestinale microbiom en een afwijkende respons van het immuunsysteem resulteren daarbij in chronische inflammatie van het darmslijmvlies.(2) Klinische symptomen bestaan uit (bloederige) diarree, abdominale pijn, gewichtsverlies, koorts en vermoeidheid. De chronische inflammatie kan resulteren in progressieve beschadiging van de gastro-intestinale tractus, die soms heelkunde vereist en met mogelijk levensbedreigende complicaties gepaard gaat. Daarenboven ervaart tot 40 % van de patiënten ook extra-intestinale manifestaties. De ziekten kunnen gepaard gaan met een zware fysieke, psychologische en ook socio-economische last, vaak bij jonge patiënten - waaronder ook kinderen. Daarom vereisen ze een georganiseerde multidisciplinaire aanpak.

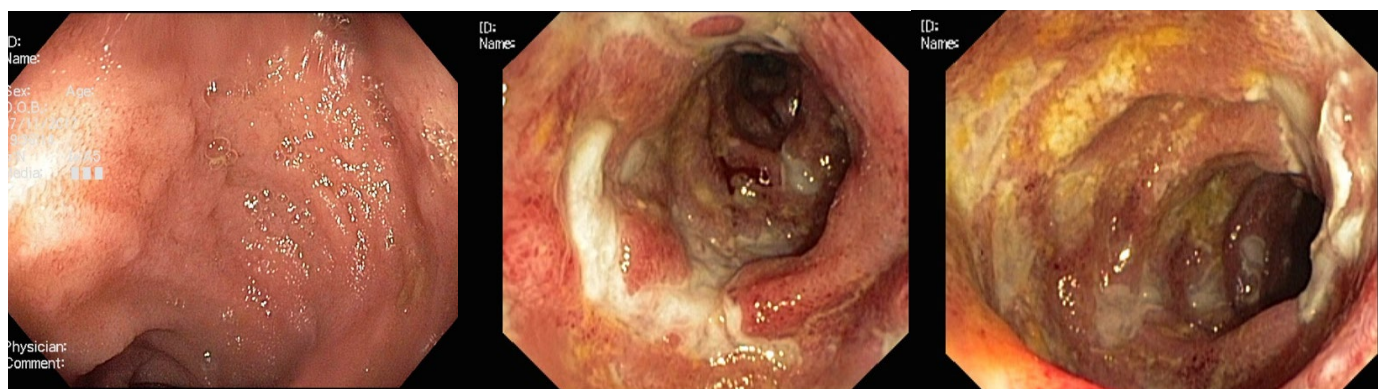
BEHANDELINGSMOGELIJKHEDEN

Over de jaren heen is de doelstelling van de medicamenteuze behandeling van louter symptoomcontrole geëvolueerd naar het bereiken van hardere eindpunten zoals mucosale en zelfs histologische heling ter preventie van verdere destructie en complicaties en met herstel van een

goede levenskwaliteit. Initieel, in de jaren vijftig, gebeurde symptoomcontrole hoofdzakelijk met behulp van steroïden en later, vanaf het einde van de jaren zeventig verschenen de immunomodulatoren, zoals Imuran. Een grote stap in de verdere evolutie, aan het eind van de jaren negentig, was de ontwikkeling van monoklonale antistoffen gericht tegen tumornecrosefactor-alfa: infliximab en later ook adalimumab en golimumab. Door een verbeterd inzicht in de onderliggende immunomechanismen zijn er de laatste jaren nog verscheidene nieuwere behandelingsstrategieën ontwikkeld voor zowel de ziekte van Crohn als colitis ulcerosa. Bovendien zijn door het vervallen van patenten intussen ook biosimilars in het landschap verschenen, in concreto Inflectra® en Remsima®, beiden CT-P13 als biosimilars van Remicade®.

NIEUWKOMERS

Sinds september 2015 is Entyvio® (vedolizumab) op de Belgische markt verschenen voor de behandeling van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Ter hoogte van de endotheelcellen van de darm beïnvloedt deze anti-adhesiemolecule selectief de interactie tussen $\alpha 4\beta 7$ -integrine en MADCAM1.

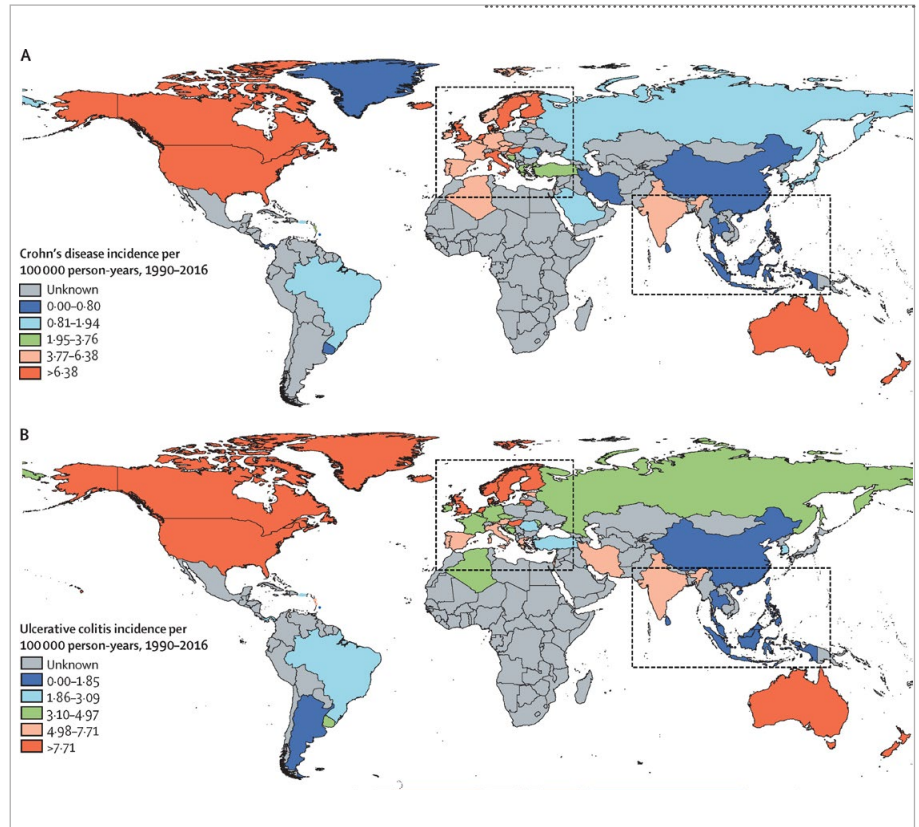


▲ Endoscopische afbeeldingen: A. Normaal terminaal ileum. B en C. Confluerende ulcera in het terminale ileum bij M. Crohn.

Incidentie van inflammatoire darmziekten (A. Crohn, B. Colitis ulcerosa) sinds 1990 voor verschillende geografische regio's.¹

Zodoende verhindert ze de migratie van witte bloedcellen vanuit de bloedbaan naar de ontstekingshaard. De GEMINI-studies hebben een bewezen effectiviteit aangetoond voor inductie en behoud van remissie in Crohn en colitis ulcerosa. Op week 52 bleek er sprake van klinische remissie van respectievelijk 39 % en 41,8 % voor de achtwekelijkse toedieningen. Anti-adhesietherapie heeft evenwel een trager werkingsmechanisme in vergelijking met anti-TNF, wat bij patiënten met significante ziekte-activiteit een beperking kan zijn. Vedolizumab lijkt op basis van een recente safety analyse van zes trials over vijf jaar wel een veilige en globaal goed getolereerde behandeling, die bij goede respons meestal een langdurige ziekeremissie tot stand kan brengen.

Sinds kort (2016) is ook Stelara® door het EMA goedgekeurd voor de behandeling van de ziekte van Crohn. In België is dit beschikbaar en terugbetaald sinds september 2017. Stelara® of ustekinumab is een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen de p40 subunit van zowel interleukine (IL) 23 als 12. Via beïnvloeding van de Th17- en de Th1-signaalcascade kan dit het inflammatoire proces onderdrukken bij Crohn. De moleculen had reeds efficiëntie getoond in de behandeling van reumatoïde artritis en psoriasis. De UNITI-1 en -2-studies onderzochten ustekinumab als inductietherapie en toonden na een eenmalig inductie-infuus (-6 mg/kg) een klinische respons op week 6 bij 33,7 % (anti-TNF falers: UNITI-1) en 55,5 % (anti-TNF naïef: UNITI-2) van de patiënten. Klinische respons was reeds merkbaar vanaf week 3. In de IMUNITI-studie werd

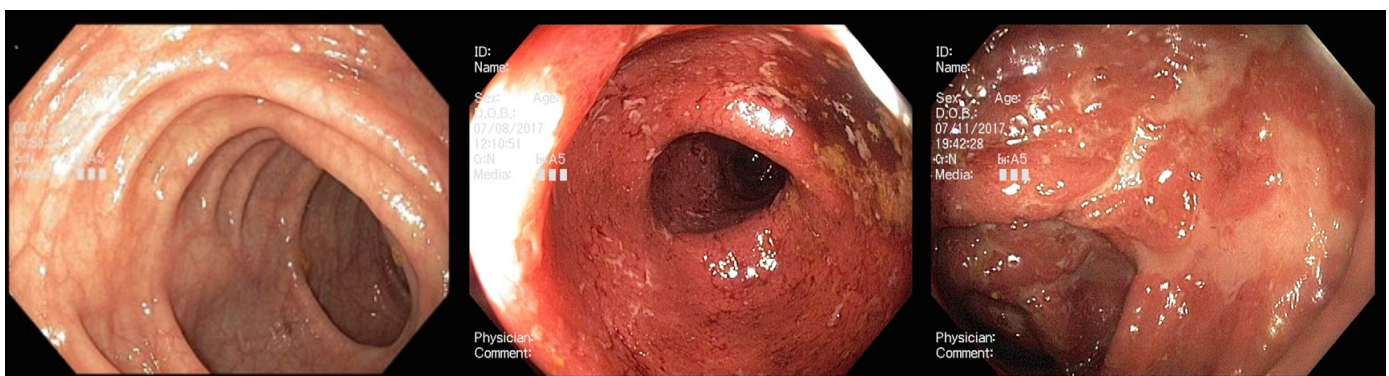


met een onderhoudsbehandeling van 90 mg subcutaan een klinische remissie bereikt op week 44 bij respectievelijk 53,1% van de patiënten voor de achtwekelijkse toediening en bij 48,8% voor de twaalfwekelijkse. Binnen de (IM)UNITI-studies werd geen verschil in bijwerkingen met de placebogroep weerhouden. De lange-termijnveiligheidsgegevens - vooral gebaseerd op de data bij psoriasis (PSOLAR) - tonen geen significant verhoogde incidentie van infecties of maligniteiten, maar voor psoriasis zijn de dosissen lager dan bij de ziekte van Crohn.

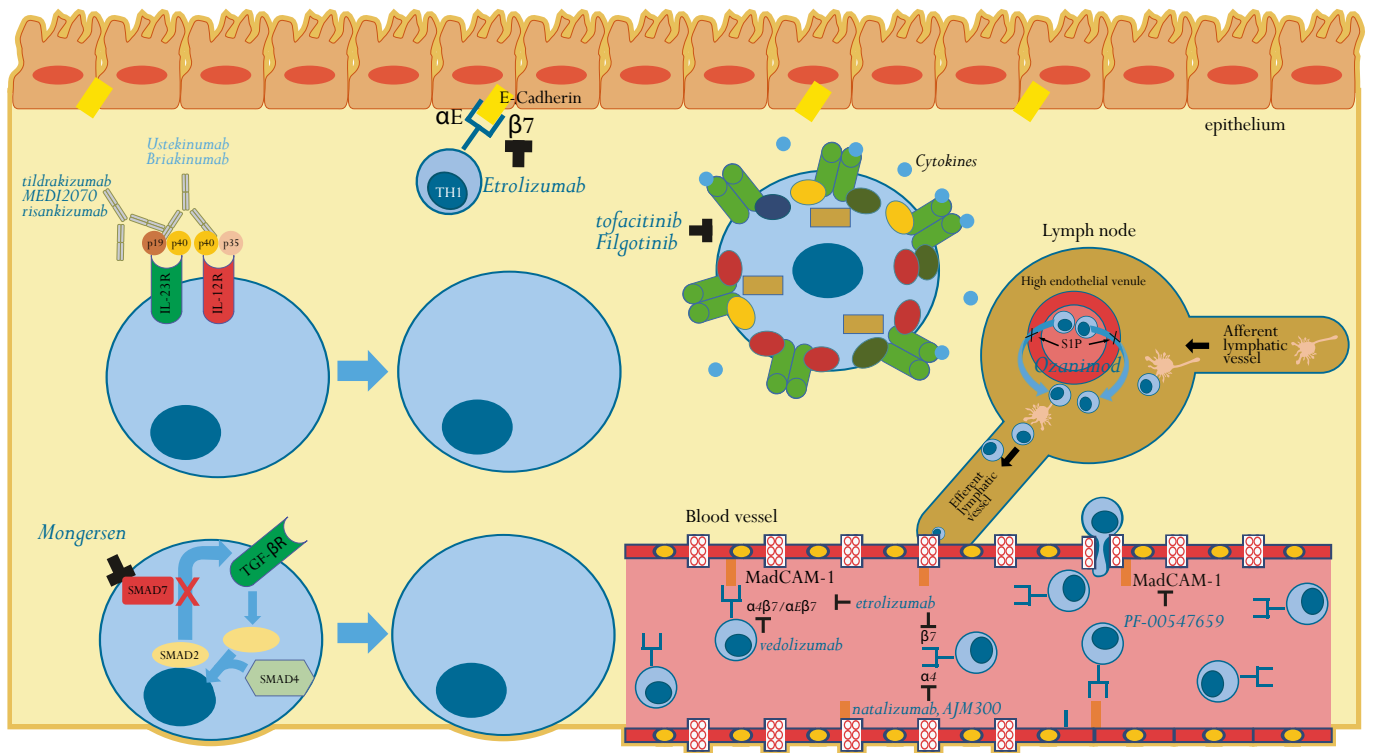
TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Binnen de groep van de anti-adhesiemoleculen zoals vedolizumab worden momenteel nog andere

producten in fase 3-studies geëvalueerd voor colitis ulcerosa: etrolizumab, een subcutaan monoklonaal antilichaam dat gericht is tegen $\alpha 4\beta 7$ - en $\alpha E\beta 7$ -integrine, en PF-00547659, een subcutaan anti-adhesiemoleculen dat gericht is tegen MAdCAM-1 op intestinale endotheelcellen. Naar analogie met ustekinumab is risankizumab ook een anti-IL-moleculen, doch selectief gericht tegen de p19 subunit van IL-23. Risankizumab toonde reeds superioriteit aan tegenover ustekinumab in de behandeling van psoriasis en ondergaat ook verdere evaluatie voor de ziekte van Crohn (fase 2). Ook MEDI2070 (opnieuw een selectief anti-IL-23-moleculen) wordt in een fase 2-studie geëvalueerd voor de ziekte van Crohn.



▲ Endoscopische afbeeldingen: A. Normaal colon. B. Colitis ulcerosa met verdwijnen van normaal vaatpatroon, erytheem, friabiliteit en verpreide kleine ulcera. C. Ernstige colitis ulcerosa met grote confluërende ulcera in het colon.



▲ *Therapeutische targets van reeds erkende molecules en molecules in late fases van onderzoek voor de behandeling van inflammatoir darmlijden.*³

In de nabije toekomst zijn ook tofacitinib en Cx601 stamcellen op de Belgische markt te verwachten. Tofacitinib (Xeljanz®) is een molecule met orale toedieningsvorm en behoort tot de anti-januskinase (JAK)-inhibitoren die via blokkade van de JAK-STAT-signaalcascade een downregulatie van de expressie van meerdere pro-inflammatoire cytokines veroorzaakt. Momenteel is tofacitinib reeds erkend door het EMA voor reumatoïde artritis en recent werd het door de Europese Commissie ook goedgekeurd voor de behandeling van colitis ulcerosa. Deze toonde op week 52 een klinische remissie van 34,3 % voor de groep van 5 mg tweemaal daags en van 40,6 % voor de groep van 10 mg tweemaal daags, met vergelijkbare resultaten voor de anti-TNF naïeve en anti-TNF falende patiënten. Ook voor andere anti-JAK-inhibitoren lopen er momenteel fase 3-studies, zoals filgotinib en upadacitinib (voor de ziekte van Crohn). De stamceltherapie biedt dan weer een mogelijkheid bij het behandelen van complexe perianale Crohn-fistels, naast de conventionele therapie. In de ADMIRE-studie toonden 50 % van de patiënten op week 24 in de Cx601-arm een volledige stop van fisteldrainage en afwezigheid van collecties op NMR, tegenover 34 % in de placebogroep (p=0.024). Het exacte

werkingsmechanisme blijft onduidelijk, maar is vermoedelijk gebaseerd op de anti-inflammatoire eigenschappen van deze stamcellen.

Tot slot worden nog enkele andere mogelijke werkingsmechanismen, zoals de S1P-receptoragonisten (ozanimod, amiselimod, etrasimod) en phosphodiesterase 4-inhibitoren (apremilast) onderzocht in de behandeling van inflammatoire darmziekten en zal ook de verdere toename van verschillende biosimilars het therapeutisch landschap verder diversifiëren.

VEELBELOVENDE EVOLUTIE

Het spectrum van therapeutische opties is de afgelopen jaren spectaculair uitgebreid en blijft zich steeds verder ontwikkelen. Deze evolutie is veelbelovend voor alle patiënten met chronisch inflammatoir darmlijden, maar vormt ook een uitdaging voor de behandelende artsen. Klinische respons en nevenwerkingen kunnen sterk variëren tussen verschillende individuen en er wordt uitgekeken naar goede predictoren van respons en veiligheid. Ook gerandomiseerde head-to-head trials die de nieuwere molecules onderling en met de anti-TNF-molecules vergelijken, alsook evaluatie van combinatiebehandelingen ontbreken momenteel. Het vinden van de optimale therapiekeuze voor de individuele patiënt zal zich binnen de behandeling van IBD-patiënten de grootste uitdaging voor de toekomst tonen.

REFERENTIE

- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Oct 13. pii: S0140-6736(17)32448-0. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. [Epub ahead of print].
- Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, Shin JI. IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev*. 2017 Apr;16(4):416-426.
- Hindryckx P, Vande Casteele N, Novak G, et al. The expanding Therapeutic Armamentarium for Inflammatory Bowel Disease: How to Choose the Right Drug(s) for Our Patients? *J Crohns Colitis*. Published online August 25, 2017.

AUTEUR



dr. Barbara Willandt
dienst Maag-, darm- en leverziekten
campus Sint-Jan



Meer info beschikbaar in de azlink-app

Available on the App Store

ANDROID APP ON Google play