
AUTEURS : PROF. DR. TRIANA LOBATON
DR. LIEVEN POUILLON

ANTI-INTEGRINES

De geneesmiddelen van deze medicatieklasse zullen het binnendringen van witte bloedcellen vanuit de bloedbaan naar de darmwand blokkeren, en dit door te binden aan de integrines (receptoren) op de witte bloedcellen. Tot deze medicatieklasse behoort:

- Vedolizumab (Entyvio®)

Wat zijn integrines?

Witte bloedcellen migreren vanuit het bloed naar de darm na interactie tussen receptoren op de witte bloedcellen (= integrines) en receptoren op de cellen van de bloedvaten thv. de darmwand (= addressines). Bij patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD), zoals colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, ontstaat er een overdreven immuunreactie waardoor er te veel witte bloedcellen in de darmwand terecht komen, hetgeen leidt tot ontsteking van de darmen.

Hoe wordt integrine geblokkeerd?

Integrine wordt geblokkeerd door het gebruik van zogenaamde “monoklonale antilichamen”. Dit zijn eiwitten die geproduceerd worden door nauwkeurig bewerkte, levende cellen. Deze antilichamen zijn heel nauwgezet samengesteld om, na toediening in het lichaam, verbinding te maken met een specifiek doeleiwit, in dit geval het integrine met de naam “alfa4beta7”. Door binding van het toegediende antilichaam aan het “alfa4beta7”, zal de circulatie van witte bloedcellen richting de darmen de darmen geblokkeerd worden. De anti-integrines werken behoorlijk darmselectief waardoor ze hun werking vooral uitoefenen in de darmen en minder thv. de rest van het lichaam.

Hoe worden anti-integrines toegediend?

Monoklonale antilichamen zijn relatief gezien “grote” moleculen. Indien zij via de mond zouden worden ingenomen, worden zij door het maag-darmstelsel eerst in kleine onderdelen afgebroken, waardoor ze hun werkzaamheid kunnen verliezen. Daarom worden monoklonale antilichamen op heden steeds via de bloedbaan (intraveneus) of onderhuids (subcutaan) toegediend.

Vedolizumab is het eerste (en voorlopig enige) monoklonale antilichaam binnen de familie van anti-integrines dat goedgekeurd is in Europa. Vedolizumab wordt meestal intraveneus tijdens een dagopname toegediend. Er wordt gestart met een inductieschema (= om de medicatie op te bouwen in het lichaam). Hierbij wordt er een infuus toegediend op week 0 (= de start), week 2 en week 6. Indien de ontsteking goed evolueert, wordt nadien verder gegaan met een onderhoudsschema, waarbij de medicatie eenmaal om de 8 weken wordt toegediend. Sinds 2021 bestaat er ook de mogelijkheid om vedolizumab via tweewekelijkse subcutane (onderhuidse) toediening te krijgen. De behandelende arts zal beoordelen welke patiënten eventueel voor deze subcutane toediening in aanmerking komen. Subcutane toediening kan door de patiënt zelf thuis (na aanleren van de techniek) of door een gezondheidsmedewerker (verpleegkundige/arts).

Welke patiënten kunnen behandeld worden met anti-integrines?

Een behandeling met een anti-integrine kan bij patiënten met IBD gebruikt worden om de ontsteking onder controle te krijgen, men noemt dit soms ook wel een “aanvalsbehandeling”. Gezien het chronische karakter van de ontsteking bij IBD zal het anti-integrine nadien ook verdergezet worden als zogenaamde “onderhoudsbehandeling”.

Anti-integrines hebben een bijzonder goed veiligheidprofiel, hetgeen zowel aangetoond werd in de klinische studies als in de klinische praktijk. Mogelijk hangt dit samen met het darmselectief werkingsprofiel. Hierdoor wordt deze medicatie bij voorkeur gegeven aan oudere patiënten of aan patiënten met veel comorbiditeiten (= andere onderliggende aandoeningen). De medicatie werkt echter minder goed bij patiënten die bepaalde extra-intestinale aandoeningen hebben, zoals bijvoorbeeld spondylartropathie (= gewrichtsaantasting). Ook wordt vedolizumab bij voorkeur niet toegediend bij patiënten met een snel agressieve vorm van IBD, zoals patiënten die zich presenteren met “ASUC” (acute severe ulcerative colitis) of bij patiënten met de ziekte van Crohn die fistels ontwikkeld hebben (bv. in de buikholte of ter hoogte van de anus).

Welke voorzorgsmaatregelen worden getroffen wanneer gestart wordt met anti-integrines?

Tuberculose-screening

Het is een wettelijke verplichting om vóór de start van anti-integrines een eventuele vroegere besmetting met tuberculose uit te sluiten. De tuberkelbacil is een bacterie die aanleiding kan geven tot een longontsteking (tuberculose). Vaak zullen personen met een normale afweer tegen infecties deze infectie zelf (dus zonder specifieke behandeling) kunnen bestrijden, frequent zelfs zonder symptomen te ervaren. Nadien kan de tuberkelbacil zich echter “slappend” in het lichaam nestelen. Wanneer de afweer tegen infecties vermindert, bijvoorbeeld door gebruik van vedolizumab, zou er dan actieve tuberculose kunnen ontstaan. Deze screening naar eventuele vroegere blootstelling aan tuberculose zal in de praktijk gebeuren aan de hand van een radiografie van de longen, aangevuld met een huidtest (PPD of Mantoux) en/of een bloedtest (IGRA).

Vaccinaties

Vóór de start van een behandeling met anti-integrines zal, indien dit in het verleden nog niet gebeurd zou zijn, vaccinatie tegen het hepatitis B virus, tetanus, de mazelen en tegen pneumokokken in orde gebracht worden. Deze vaccinaties mogen uiteraard ook door de huisarts geplaatst worden.

Wat zijn mogelijke nevenwerkingen van anti-integrines?

Infecties

Het risico op infecties onder de behandeling is beperkt en de meeste infecties bij patiënten onder een anti-integrine verlopen mild. Er is wel een hoger risico op gastrointestinale infecties (zoals *Clostridium difficile*). Bij patiënten onder vedolizumab die zich plots met diarree melden, zal er een stoelgangsstaal (een ‘kweek’) worden gevraagd.. Infecties van de bovenste luchtwegen (keelontsteking, sinusitis,...) kunnen eveneens voorkomen.

Allergische reacties

Tijdens of in de periode na de toediening van een infuus met vedolizumab kan soms een reactie van het lichaam gezien worden, een zogenaamde “infuusreactie”. Dit kan een allergische reactie zijn, maar deze kan ook een andere oorsprong hebben (bv. immuniteitsreactie). De toediening van vedolizumab gebeurt

daarom steeds onder toezicht van een arts en onder monitoring van bloeddruk en pols. Gelukkig worden deze infuusreacties slechts bij een minderheid van de patiënten gezien.

Dermatologische bewerkingen

Bij anti-integrines komen huidreacties (zoals acné, psoriasis, etc) minder frequent voor dan bij patiënten onder behandeling met anti-TNF therapie of thiopurines.

Maligniteiten

Momenteel zijn er geen duidelijke aanwijzingen dat IBD patiënten onder behandeling met een anti-integrine een verhoogd risico zouden hebben op maligniteiten (kanker).

Monitoring van bloedspiegels

Data over monitoring van vedolizumab bloedspiegels bij IBD patiënten zijn meer beperkt dan data over monitoring van anti-TNF bloedspiegels. Het gebruik hiervan wordt daarom individueel overwogen en is afhankelijk van de ervaring en voorkeur van de behandelende arts.

Speciale situaties

Zwangerschap en borstvoeding

De behandeling met anti-integrines kan verdergezet worden tijdens de zwangerschap. Er zijn immers geen aanwijzingen dat deze behandeling aanleiding zou geven tot een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij de pasgeborene. Hoewel tijdens het laatste trimester van de zwangerschap de medicatie via de placenta (in kleine hoeveelheid) bij de foetus terecht kan komen, tonen studies aan dat het risico op infecties bij de pasgeborene eerder klein lijkt te zijn. Een eventuele therapiepauze tijdens het derde trimester van de zwangerschap wordt daarom steeds minder systematisch aangeraden. Wel is het zo dat levende vaccins (zoals het rotavirus vaccin) bij de pasgeborene vermeden dienen te worden in de eerste 12 maanden na de geboorte, indien de moeder in contact kwam met anti-integrine behandeling tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding is toegestaan tijdens de behandeling met anti-integrines. Studies tonen immers aan dat de hoeveelheid vedolizumab die in de moedermelk terecht komt heel beperkt is.

Anti-integrines en ouderen

Anti-integrines geven géén hoger risico op complicaties bij oudere patiënten.

Vaccinaties tijdens behandeling met anti-integrines

Patiënten die reeds onder een behandeling met een anti-integrine staan, mogen geen levend afgezwakte vaccins toegediend krijgen. In de praktijk gaat dit vooral over het vaccin tegen mazelen en het vaccin tegen gele koorts. Het merendeel van de beschikbare vaccins zijn echter zogenaamde “geïnactiveerde vaccins”, die zonder problemen toegediend mogen worden aan patiënten onder lopende behandeling met anti-integrines. Het jaarlijks griepvaccin wordt bijvoorbeeld sterk aanbevolen, alsook een vijfjaarlijkse “booster” van het pneumococcenvaccin. Ook de beschikbare vaccins tegen covid-19 zijn veilig toe te dienen (en aanbevolen) tijdens de behandeling met anti-integrines.



BIRD
BELGIAN INFLAMMATORY
BOWEL DISEASE RESEARCH
AND DEVELOPMENT

ba | **BINA** Astoria

Belgian IBD nurses and study coordinators association