
Ustekinumab : STELARA®

Deze fiche werd in 2016 opgesteld door de gastro-enterologen van de GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives). Ze is bestemd voor patiënten met chronische inflammatoire darmzieken (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa) en wil hen informeren over de behandeling die hun wordt voorgesteld.

De fiche vormt een aanvulling op de bijsluiter die in elke geneesmiddelenverpakking zit.

Indicaties en werkzaamheid

Ustekinumab is een monoklonaal antilichaam dat twee cytokines (boodschappermoleculen) van het immuunsysteem blokkeert: interleukine-12 (IL-12) en interleukine-23 (IL-23). Deze cytokines zijn betrokken bij de ontsteking van het maagdarmkanaal en andere processen die verantwoordelijk zijn voor de ziekte van Crohn. Door hun werking te blokkeren, vermindert ustekinumab de activiteit van het immuunsysteem en de symptomen van de ziekte. Stelara® wordt geproduceerd met behulp van een methode die bekendstaat als 'recombinant DNA techniek'. Het wordt gefabriceerd door cellen waarin een gen (DNA) werd ingebracht, zodat de anti-IL-12- en anti-IL-23-antilichamen kunnen worden aangemaakt.

Ustekinumab verkreeg in 2009 een eerste vergunning voor het in handel brengen (VHB) met het oog op de behandeling van psoriasis. Sinds 2010 wordt het voor deze indicatie gecommercialiseerd. Sindsdien werd de VHB uitgebreid tot psoriatische artritis (gewrichtspsoriasis). Een aanbevelingsdossier voor tijdelijk gebruik bij de ziekte van Crohn wordt momenteel beoordeeld.

Momenteel bestaan er geen gegevens over de werkzaamheid bij colitis ulcerosa of bij kinderen.

Therapeutische indicaties bij volwassenen

Sinds september 2016 wordt het gebruik van ustekinumab door het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG) toegestaan voor compassionate use bij de behandeling van matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn bij volwassenen, bij geen of onvoldoende respons, intolerantie of tegenindicaties bij de behandeling met anti-TNF en vedolizumab.

Gebruiksaanwijzingen

De behandeling met ustekinumab wordt gestart met een intraveneuze toediening in een ziekenhuisomgeving, in een dosis die is aangepast aan het gewicht van de patiënt (cfr. onderstaande tabel).

GEWICHT VAN PATIENT	INDUCTIEDOSIS (ongeveer 6mg/kg)
≤ 55 kg	260 mg
> 55kg to ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

De onderhoudsdosis van **90 mg** wordt subcutaan toegediend na 8 weken. Daarna wordt de dosis om de 8 tot 12 weken subcutaan toegediend op advies van de arts.

Het geneesmiddel wordt afgeleverd in de vorm van voorgevulde spuiten. Patiënten die een aangepaste training hebben gehad om het middel subcutaan te injecteren, mogen het zichzelf thuis toedienen. Anders zorgt een verpleegkundige daarvoor.

De spuiten moeten bewaard worden in de verpakking en in de koelkast (tussen 2°C en 8°C). Ongeveer 30 minuten voor de injectie wordt het geneesmiddel uit de koelkast gehaald, zodat het op kamertemperatuur kan komen.

Ustekinumab kan alleen worden gebruikt, of in combinatie met een immunosuppressieve behandeling zoals azathioprine (Imuran®), 6-mercaptopurine (Puri-Nethol®) of methotrexaat (Methotrexate®).

Alleen specialisten in maag-darmziekten mogen het eerste voorschrift afleveren en het voorschrift hernieuwen.

Gebruiksvoorzorgen

Voordat u een behandeling met ustekinumab start, moet uw gastro-enteroloog controleren of er – op zijn minst tijdelijk – geen contra-indicaties zijn, zoals:

- **een actieve infectie.** IL-12 en IL-23 helpen in de strijd tegen infecties. Daarom zou ustekinumab een actieve infectie kunnen verergeren of de genezing ervan kunnen bemoeilijken.

Als complicaties bij de ziekte van Crohn kunnen zich abscessen van de anus of de darm voordoen. Voordat de behandeling met Stelara® wordt gestart, moet worden nagegaan dat die bij u niet voorkomen.

- **een chronische latente infectie.** Met bloedtesten worden eventuele nog niet gediagnosticeerde infecties opgespoord, zoals het hepatitis B-virus, het hepatitis C-virus en het hiv-virus.

- een onopgemerkte **tuberculose**: omdat bij andere monoklonale antilichamen werd vastgesteld dat latente (slapende) tuberculose werd gereactiveerd.

Daarom:

- wordt u gevraagd of er in uw omgeving (familie, werk) gevallen van tuberculose bekend zijn en of er sprake is van risicofactoren zoals een verblijf in risicogebieden
- wordt gecontroleerd of u de BCG-vaccinatie hebt gehad. Is dat niet het geval, dan moet die vaccinatie worden uitgesteld, anders moet de behandeling met ustekinumab 3 weken lang worden onderbroken
- krijgt u een huidtest (intradermale tuberculinetest) of een bloedonderzoek (Quantiferon® en verwante testen) en een longfoto; andere onderzoeken zijn soms nodig in geval van afwijkingen of twijfel.

- **kanker tijdens de voorbije 5 jaar**: uit voorzorg, omdat de door de behandeling verzwakte afweer kan bijdragen tot recidieven.

- **allergie voor latex**: de naaldbescherming van de voorgevulde spuit wordt gemaakt van natuurlijk rubber (een derivaat van latex), wat allergische reacties kan uitlokken bij patiënten met een latexallergie.

Het instellen van een behandeling met ustekinumab is vaak de gelegenheid om te controleren of de vaccins up-to-date zijn en om nuttige herhalingsvaccinaties uit te voeren. Zoals met alle geneesmiddelen die een immunosuppressief effect hebben, vormen **verzwakte levende vaccins een tegenindicatie**: gele koorts, mazelen, bof, rode hond (rubella), tuberculose (BCG), waterpokken (varicella), rotavirus. Als deze vaccins nodig zijn, moeten ze minstens 3 weken voor het begin van de behandeling worden toegediend.

Geïnactiveerde vaccins, zoals het griep- en pneumococcenvaccin, mogen wel worden toegediend. Voor elke vaccinatie raadpleegt u uw arts voor advies.

Medische opvolging en risico op bijwerkingen

Tijdens de behandeling wordt u opgevolgd door uw arts.

1. Overgevoeligheid voor ustekinumab

In de klinische studies van ustekinumab werden allergische huiduitslag en netelroos waargenomen bij minder dan 1 procent van de patiënten. Als u zelf ook zulke reacties vertoont, waarschuwt u uw arts, die eventueel zal beslissen om de behandeling te staken.

In uitzonderlijke gevallen werden in de studies ook ernstige allergische reacties beschreven: zwelling van het gezicht, de lippen, de mond, moeite om te ademen of te slikken. Bij zulke symptomen moet het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet.

In zeldzame gevallen kan de injectieplek rood worden of pijnlijk aanvoelen. Dat is geen allergie: het is dus niet nodig om de behandeling stop te zetten.

2. Infecties

Ustekinumab remt de werking van IL-12 en IL-23. Deze cytokines zijn verantwoordelijk voor de ontsteking, maar helpen u ook om bepaalde infecties te bestrijden. De werking van het geneesmiddel is zeer selectief: de andere verdedigingsmechanismen die het organisme blijven beschermen tegen microben worden nauwelijks verstoord.

In studies waarin ustekinumab werd vergeleken met een placebo bij patiënten met psoriasis, artritis psoriatica of de ziekte van Crohn, waren de percentages ernstige infecties bij beide groepen patiënten even hoog.

Toch werden tijdens de behandeling met ustekinumab infecties waargenomen, hoewel niet altijd vaststond dat ze direct verband hielden met de behandeling. Ook andere factoren kunnen infecties bevorderen: de ziekte zelf, maar ook andere behandelingen, zoals gelijktijdig toegediende corticosteroïden of immunosuppressiva. Meestal gaat het om courante infecties: tandheelkundige infecties, virale luchtwegeninfecties, rhinofaryngitis, sinusitis.

In zeldzame gevallen kan het gaan om ernstigere infecties die het gevolg zijn van de verminderde afweer. Men spreekt dan van 'opportunistische infecties'.

Als u **koorts** hebt, moet u daarom altijd uw huisarts of uw gastro-enteroloog raadplegen.

3. Andere bijwerkingen

Na de injecties kunt u last hebben van hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, spier- en gewrichtspijn. Die bijwerkingen zijn van voorbijgaande aard. Eventueel wordt u er tijdelijk voor behandeld.

Andere bijwerkingen zoals huidinfecties, zona of psoriasis zijn veel zeldzamer. Het staat nog niet vast of ze wel aan het geneesmiddel te wijten zijn. Behandelingen met ustekinumab worden zeer strikt opgevolgd. Dat betekent dat alle waargenomen voorvallen moeten worden gemeld, ook als er geen formeel bewijs is dat ze werden veroorzaakt door het geneesmiddel.

Zoals alle immunosuppressiva zou Stelara® theoretisch gezien het risico op kanker kunnen verhogen. De patiënten die in de klinische studies Stelara® kregen, ontwikkelden niet meer maligne tumoren dan de patiënten die een placebo kregen.

4. Voorzorgen voor zwangerschap

Er bestaan geen gegevens over het gebruik van ustekinumab bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren bracht geen directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap aan het licht.

Uit voorzorg wordt aanbevolen om het geneesmiddel niet te gebruiken tijdens de zwangerschap. Vrouwen op vruchtbare leeftijd moeten daarom een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en in de 15 weken na het stopzetten van de behandeling.

Het is niet bekend of ustekinumab wordt uitgescheiden in de moedermelk dan wel systemisch wordt geresorbeerd na inname. Daarom bespreekt u samen met uw gastro-enteroloog of u de borstvoeding stopzet tijdens de behandeling en in de 15 weken erna, dan wel of u de behandeling met Stelara® zelf stopzet.

Voor aanvullende informatie kunt u altijd terecht bij de arts die u behandelt.

Roken verergert de ziekte van Crohn. Daarom moet u alles doen om te stoppen met roken. Uw behandeling is maar doeltreffend als u ze regelmatig en nauwgezet gebruikt. Als u daar problemen mee hebt, bespreekt u dat met uw arts.