

---

## **Vedolizumab: ENTYVIO®**

---

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***

---

Vedolizumab (Entyvio®) is **een monoklonaal antilichaam** van het type IgG1. Het blokkeert het  $\alpha 4$ - $\beta 7$  integrine, een belangrijke moleculen die het transport van de cellen vanuit het immuunsysteem – de lymfocyten – naar de darm mogelijk maakt. In normale omstandigheden zorgt het  $\alpha 4$ - $\beta 7$  integrine ervoor dat de lymfocyten specifiek naar de darm migreren, om daar te helpen bij de natuurlijke verdediging van het lichaam. Bij de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa worden abnormaal veel zulke cellen gerekruteerd, wat de ontsteking in de darm versterkt en in stand houdt. Uit deze beschrijving volgt meteen dat vedolizumab helemaal anders werkt dan de anti-TNF $\alpha$ -middelen.

In 2014 verkreeg vedolizumab de vergunning voor het in de handel brengen (VHB) in Europa als behandeling voor de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Sinds september 2015 is het middel gecommercialiseerd in België.

De werkzaamheid van het product werd aangetoond in placebogecontroleerde studies (inert medicijn).

### **Therapeutische indicaties bij volwassenen**

- Behandeling van **matige tot ernstige colitis ulcerosa** bij geen of **onvoldoende** respons op of intolerantie voor conventionele therapie (corticoïden en immunosuppressiva) of een anti-TNF antilichaam.
- Behandeling van **matige tot ernstige opstoten van de ziekte van Crohn**, bij geen of **onvoldoende** respons op of intolerantie voor conventionele therapie (corticoïden en immunosuppressiva) of een anti-TNF antilichaam.

De klinische studies die werden uitgevoerd bij volwassenen werden nog niet uitgevoerd bij kinderen. Momenteel bestaan er geen gegevens over het effect van vedolizumab op huidletsels, spondyloarthritis en andere buiten de darm voorkomende manifestaties die worden geassocieerd met inflammatoire bowel disease (IBD).

---

## Gebruiksaanwijzingen

---

De behandeling is identiek voor colitis ulcerosa en voor de ziekte van Crohn: 300 mg vedolizumab wordt een eerste keer toegediend via een infusie, vervolgens 2 en 6 weken later opnieuw, en daarna om de 8 weken. Patiënten met de ziekte van Crohn bij wie geen respons op het middel wordt vastgesteld, kunnen een extra infusie krijgen in week 10.

Als het effect van vedolizumab afneemt, kunnen patiënten frequenter behandeld worden, met een dosis tot 300 mg om de 4 weken.

Vedolizumab wordt toegediend in het dagziekenhuis, in de vorm van een intraveneuze infusie. Die duurt 30 minuten. Tijdens de eerste twee infusies moet de patiënt zowel tijdens de infusie als in de twee uren erna wordt geobserveerd, zodat tekens en symptomen van acute overgevoeligheid kunnen worden opgemerkt. Bij de daaropvolgende infusies volstaat het om de patiënt telkens één uur lang op te volgen.

Na een injectie met vedolizumab blijft het geneesmiddel 3 tot 4 maanden in het lichaam voordat het helemaal is vernietigd.

---

## Gebruiksvoorzorgen

---

Voordat bij u een behandeling met vedolizumab wordt gestart, zal uw arts nagaan of u zich niet in een situatie bevindt waarin de behandeling, op zijn minst tijdelijk, wordt afgeraden of waarin bijzondere voorzorgen nodig zijn.

Uw arts zal dus controleren

- of u geen **perineaal abces** hebt. De ziekte van Crohn kan gepaard gaan met een anale aantasting die soms verantwoordelijk is voor de ontwikkeling van een abces. Het is belangrijk dat de aanwezigheid van zo'n abces wordt uitgesloten vooraleer de behandeling wordt opgestart.
- of u geen **chronische latente infecties** hebt. Een bilan (ondervraging, bloedtests) is onontbeerlijk om latente infecties met hepatitis B en hiv-virus uit te sluiten.
- of u geen onopgemerkte **tuberculose** hebt.

Daarom

- zal men u vragen of er gevallen van tuberculose bekend zijn in uw omgeving (familie, werk) en of er sprake is van risicofactoren (zoals reizen naar of verblijven in risicogebieden)
- zal men controleren of de BCG-vaccinatie werd uitgevoerd (als dit niet het geval is, mag dat zeker nu niet gebeuren omdat de behandeling met vedolizumab anders 3 weken lang moet worden onderbroken)
- zal men een huidtest (intradermale tuberculinetest) of bloedonderzoek (Quantiferon® en verwante testen) en een longfoto uitvoeren; andere onderzoeken zijn soms noodzakelijk in geval van afwijkingen of twijfel.

- of u de voorbije 5 jaar geen kanker hebt gehad (een controle uit voorzorg, omdat men vreest dat een verzwakte afweer als gevolg van de behandeling recidieven zal bevorderen)
- of u geen (zeldzame) neurologische ziekte hebt zoals multifocale leuco-encefalopathie.

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

Geïnactiveerde vaccins, zoals het griep- en pneumokokkenvaccin, 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 die zo nodig zal beslissen om controle-onderzoeken uit te voeren.

#### **1. Infecties**

Vedolizumab verhindert dat de lymfocyten terechtkomen in de organen waar integrine  $\alpha 4\text{-}\beta 7$  tot expressie komt. Dit integrine komt voor in het maagdarmkanaal, maar komt ook tot expressie in het neus-keel-oorgebied, de luchtwegen en de galwegen. Aangezien integrine  $\alpha 4\text{-}\beta 7$  het lichaam tegen infecties helpt verdedigen, bestaat er dus theoretisch een risico op frequentere infecties in al deze organen.

Momenteel is niet bekend of vedolizumab het risico op darminfecties verhoogt. Wel werden hogere luchtweginfecties (faryngitis, angina, laryngitis) iets vaker waargenomen bij vedolizumab dan bij een placebo. Het ging dan wel om niet-ernstige infecties.

Hoewel vedolizumab helemaal anders werkt dan de anti-TNF $\alpha$ -middelen en er momenteel nog geen wetenschappelijk bewijs in die zin bestaat, zou vedolizumab latente infecties zoals tuberculose kunnen reactiveren of andere infecties kunnen bevorderen. Ook andere geassocieerde factoren kunnen infecties in de hand werken: de ziekte zelf, of gelijktijdig toegediende behandelingen – corticoïden en immunosuppressiva (azathioprine, mercaptopurine, methotrexaat).

Zoals dat bij de anti-TNF $\alpha$ -middelen het geval is, worden systematische screeningmaatregelen (zie gebruiksvoorzorgen) toegepast en wordt de patiënt tijdens de behandeling regelmatig opgevolgd.

Bepaalde anti-integrine-antilichamen en enkele systemische immunosuppressiva werden in verband gebracht met progressieve multifocale leuco-encefalopathie (PMLE), een ernstige en mogelijk fatale infectie van de hersenen. Voor zover ons bekend werd tot op heden geen enkel geval van PMLE waargenomen tijdens een behandeling met vedolizumab.

## 2. Immunisatie tegen vedolizumab

Vedolizumab is een lichaamsvreemd eiwit. Het is dus mogelijk dat u in de loop van de behandeling **antilichamen ontwikkelt die gericht zijn tegen dit geneesmiddel**. Dit noemen we immunisatie. Dat kan zonder gevolgen blijven, maar het kan er ook toe leiden dat het middel minder werkzaam wordt. Het is niet bekend of de inname van immunosuppressiva (azathioprine, 6-mercaptopurine of methotrexaat) in combinatie met vedolizumab deze immunisatie kan afzwakken.

Er werden gevallen van **infusie-gerelateerde reacties** gemeld, maar tot nog toe zijn die zeldzaam. Het ging om overgevoeligheidsreacties van grotendeels lichte tot matige intensiteit. Bij zulke reacties wordt de snelheid van de perfusie verminderd of wordt ze stopgezet en vervuld voor een aangepaste behandeling. Zodra die lichte of matige reactie is verdwenen, kan de perfusie worden voortgezet. Bij de volgende toedieningen kan dan een voorbehandeling worden overwogen, bijvoorbeeld met antihistaminica, hydrocortisone of paracetamol.

Ernstige allergische reacties lijken zeer zelden op te treden tijdens een behandeling met vedolizumab.

## 3. Andere bijwerkingen

Hoofdpijn en gewichtspijn kunnen optreden na de infusies. Ze zijn van voorbijgaande aard. Zo nodig moet u tijdelijk pijnstillers nemen.

Er werden gevallen van kanker gemeld bij patiënten die behandeld werden met vedolizumab, maar het aantal lijkt niet hoger te liggen dan bij patiënten met inflammatoire darmziekten die de behandeling niet hadden gekregen.

Andere bijwerkingen zijn gemeld, maar ze zijn veel zeldzamer en het is nog onduidelijk of ze te wijten zijn aan het geneesmiddel. De ontwikkeling van vedolizumab wordt immers zeer strikt opgevolgd: alle waargenomen voorvallen moeten worden gemeld, ook als er geen formeel bewijs is dat ze werden veroorzaakt door het geneesmiddel.

## 4. Voorzorgen voor zwangerschap

De wetenschappelijke gegevens over het gebruik van vedolizumab in de vruchtbare periode of bij de zwangere vrouw zijn zeer beperkt. Gegevens over het effect van vedolizumab op de fertiliteit van man en vrouw ontbreken. Dierexperimenten hebben geen nadelige effecten op de fertiliteit of de ontwikkeling van de foetus aan het licht gebracht.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aangeraden om tijdens de behandeling een doeltreffend anticonceptiemiddel te gebruiken, tot minstens 18 weken na het stoppen van Entyvio.

Zwangerschap: uit voorzorg, omdat de beschikbare gegevens erg beperkt zijn, wordt vedolizumab best niet gebruikt tijdens de zwangerschap. Uw arts kan het gebruik ervan overwegen nadat hij de voordelen heeft afgewogen tegen het potentiële risico voor vrouw en foetus.

**Borstvoeding:** aangezien maternale antilichamen (IgG) worden uitgescheiden via de melk is raadzaam om ofwel de borstvoeding te onderbreken, ofwel de behandeling met Entyvio niet op te

starten of ze te onderbreken. Daarbij wordt het voordeel van borstvoeding voor het kind afgewogen tegen het voordeel van de behandeling voor de moeder.

**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.**