

## RICHTLIJN

# Multidisciplinaire richtlijn 'Verantwoord gebruik van biologicals'

J.W.J. (Hans) Bijlsma, J.W. (Annemarie) Hagemeyer, Marc Bijl, Tim L.Th.A. Jansen, Mart A.F.J. van de Laar, Robert B.M. Landewé en Mike T. Nurmohamed\*

- Een multidisciplinaire werkgroep heeft een richtlijn uitgebracht met diverse aanbevelingen voor het verantwoord en doelmatig gebruik van biologicals.
- Tot de groep van biologicals behoren zowel oplosbare immuunreceptoreiwitten als monoklonale antistoffen gericht tegen immuunmediatoren, -receptoren of -cellen, die door middel van biotechnologische technieken worden geproduceerd.
- Deze biologicals worden onder meer ingezet bij patiënten met chronische ontstekingsziekten ('immune mediated inflammatory disorders' (IMID), zoals reumatoïde artritis (RA), spondylitis ankylopoetica (AS), arthritis psoriatica, juveniele idiopathische artritis, psoriasis vulgaris, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, uveïtis en sarcoïdose.
- In dit artikel geven wij een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen in de richtlijn. De richtlijn is bestemd voor leden van de medische beroepsgroep maar is ook bedoeld voor patiënten die een behandeling met biologicals overwegen of reeds krijgen.

*Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd.  
Reumatologie & Klinische Immunologie, Utrecht.*

*Prof.dr. J.W.J. Bijlsma, reumatoloog.*

*Orde van Medisch Specialisten, afd.*

*Ondersteuning Professionele Kwaliteit, Utrecht.*

*Drs. J.W. Hagemeyer, gezondheidswetenschapper.*

*Universitair Medisch Centrum Groningen,*

*afd. Reumatologie, Groningen.*

*Dr. M. Bijl, internist-klinisch immunoloog en*

*reumatoloog.*

*Universitair Medisch Centrum Nijmegen*

*St Radboud, afd. Reumatologie, Nijmegen.*

*Dr. T.L.Th.A. Jansen, reumatoloog.*

*Medisch Spectrum Twente,*

*afd. Reumatologie, Enschede.*

*Prof.dr. M.A.F.J. van de Laar, reumatoloog.*

*Academisch Ziekenhuis Maastricht,*

*afd. Reumatologie, Maastricht.*

*Prof.dr. R.B.M. Landewé, reumatoloog.*

*Jan van Breemen Instituut | Reade,*

*afd. Reumatologie, Amsterdam.*

*Dr. M.T. Nurmohamed, reumatoloog*

*Contactpersoon: drs. J.W. Hagemeyer*

*(a.hagemeyer@orde.nl).*

*\*Namens de werkgroep 'Verantwoord gebruik van biologicals', waarvan de samenstelling aan het eind van dit artikel wordt vermeld.*

Biologicals zijn medicijnen die met biotechnologische technieken worden geproduceerd en die de werking van lichaamseigen stoffen kunnen nabootsen of beïnvloeden. Tot de biologicals behoren zowel oplosbare immuunreceptoreiwitten als monoklonale antistoffen gericht tegen immuunmediatoren, zoals tumornecrosisfactor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), immuunreceptoren en -cellen. Deze middelen worden onder meer ingezet bij patiënten met chronische ontstekingsziekten ('immune mediated inflammatory disorders'; IMID's) zoals reumatoïde artritis (RA), spondylitis ankylopoetica (AS), arthritis psoriatica, juveniele idiopathische artritis, psoriasis vulgaris, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, uveïtis en sarcoïdose.

Om het zorgvuldig gebruik van biologicals te bevorderen, bracht een multidisciplinaire werkgroep recent een richtlijn uit met diverse aanbevelingen voor het verantwoord en doelmatig gebruik ervan. De werkgroep bestond uit reumatologen, een maag-darm-leverarts, een dermatoloog, internist-klinisch immunologen, een longarts en 2 patiëntenvertegenwoordigers van de Reumapatiëntenbond.

In dit artikel geven wij een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen in de richtlijn. De volledige richtlijn staat op [www.nvr.nl](http://www.nvr.nl), onder het kopje 'richtlijnen'.

## VÓÓR DE BEHANDELING

Artsen die biologicals voorschrijven, dienen voorafgaande aan een behandeling vast te stellen of de diagnose, de ernst en de fase van de ziekte correct zijn vastgesteld en of het biological geregistreerd is voor de betreffende diagnose, de ernst en de fase van de ziekte. Ook moeten

zij nagaan of er contra-indicaties zijn, zoals actieve of opportunistische infecties, in het bijzonder tuberculose, hepatitis B en C, zwangerschap of zwangerschapswens, maligniteiten in de voorgeschiedenis, en of er sprake is van comorbiditeit of comediatie. Eveneens dienen alternatieve behandelingen te worden overwogen.

Bij de behandeling met biologicals is het belangrijk dat de patiënt betrokken wordt bij dit afwegingsproces. Daarom dient de hulpverlener de patiënt duidelijk te informeren over belangrijke aspecten en beslispunten bij de behandeling.

#### BIJWERKINGEN

**Infecties** Vóór de start van TNF $\alpha$ -blokkers dient bij patiënten onderzoek plaats te vinden op de aanwezigheid van – eventueel latente – tuberculose of hepatitis B. Bij actieve of latente tuberculose is behandeling volgens de huidige richtlijnen terzake noodzakelijk. Het wordt aanbevolen dat patiënten die biologicals gebruiken jaarlijks een influenzavaccinatie aangeboden krijgen. Bij actieve infecties dient de behandeling met biologicals te worden uitgesteld. Bij intercurrente, ernstige infecties dient het gebruik van biologicals tijdelijk te worden onderbroken. De behandeling van deze infecties is niet anders dan gebruikelijk.

**Allergische reacties** Ter preventie van allergische reacties, al dan niet gerelateerd aan antistofvorming, wordt aanbevolen om bij patiënten met RA en de ziekte van Crohn biologicals te combineren met het gebruik van een ander immunosuppressivum. Voor andere IMID's kunnen geen aanbevelingen geformuleerd worden wegens gebrek aan bewijs. Bij optreden van milde lokale infusie-reacties dient de infusiesnelheid te worden verminderd. Om herhaling van milde lokale infusiereacties te voorkomen valt, voorafgaand aan een volgende infusie, toediening van clemastine en paracetamol te overwegen. Bij ernstige reacties dient het infuus te worden gestopt en dient de allergische reactie te worden behandeld met hydrocortison, clemastine, paracetamol en op indicatie epinefrine.

**Cardiovasculaire bijwerkingen** Bij IMID-patiënten met ernstig hartfalen (New York Heart Association (NYHA) klasse III-IV) is terughoudendheid bij het geven van TNF $\alpha$ -blokkers geboden. Niet-TNF $\alpha$ -blokkerende biologicals kunnen worden voorgeschreven zonder verhoogd cardiovasculair risico.

#### RISICO OP MALIGNITEIT

Er is onvoldoende bewijs dat specifieke screening op maligniteiten is geïndiceerd bij IMID-patiënten bij wie men een behandeling met biologicals wil starten, in aanvulling op een standaardonderzoek, bestaande uit anamnese en lichamelijk onderzoek. Een maligniteit in de

voorgeschiedenis is geen absolute contra-indicatie voor behandeling met biologicals. Wel is het gewenst om dan extra alert te zijn. IMID-patiënten die worden behandeld met biologicals dienen te worden geïnformeerd over het verhoogde risico op de ontwikkeling van huidtumoren en het belang van regelmatige inspectie van de huid. Wanneer bij een IMID-patiënt een plaveiselcelcarcinoom van de huid wordt vastgesteld, moet in overleg met de dermatoloog een risicoanalyse gemaakt worden naar de kans op nieuwe tumoren. Is die kans verhoogd, dan dient overwogen te worden de behandeling met biologicals te staken.

#### ZWANGERSCHAP EN BIOLOGICALS

Bij iedere vrouwelijke IMID-patiënt die wordt behandeld met biologicals en bij wie een zwangerschapswens ontstaat, dienen de risico's omtrent continueren en staken van het biological te worden afgewogen. Preconceptionele counseling en zwangerschapsbegeleiding door een gynaecoloog zijn sowieso wenselijk. Het gebruik van TNF $\alpha$ -blokkers tijdens de zwangerschap kan momenteel niet als geheel veilig worden beschouwd, maar het risico van hoge ziekteactiviteit op de uitkomst van de zwangerschap dient te worden meegewogen in de individuele beslissing omtrent het starten of staken van TNF $\alpha$ -blokkerende biologicals.

Om pragmatische redenen is de werkgroep van mening dat de behandeling met niet-TNF $\alpha$ -blokkerende biologicals zoals rituximab, abatacept, anakinra en tocilizumab bij voorkeur 6 maanden vóór het staken van de anticonceptie gestopt dient te zijn. Wegens gebrek aan bewijs geeft de werkgroep geen aanbeveling omtrent het gebruik van biologicals bij de man met een kinderswens. Het wordt aanbevolen bij de vrouw die borstvoeding geeft geen biologicals te geven vanwege onvoldoende bewijs voor veiligheid. Bij doorgebruiken van een biological wordt daarom geadviseerd primair flesvoeding te overwegen.

#### OPERATIEVE INGREPEN

Men kan bij voorgenomen operatieve ingrepen het gebruik van TNF $\alpha$ -blokkers in de perioperatieve fase voortzetten, omdat er geen aanwijzingen zijn voor een verhoogd risico op postoperatieve wondgenezingsstoornissen of infectie. Bij individuele patiënten (met name bij comorbiditeit als diabetes mellitus of bij een mogelijk besmet operatiegebied) kan overwogen worden toch te stoppen met TNF $\alpha$ -blokkers. Bij voorkeur worden alle andere biologicals, zoals abatacept, anakinra, rituximab of tocilizumab, niet gestart of gegeven 2 maanden voordat electieve chirurgie plaatsvindt. Bij bloedige tandheelkundige ingrepen gedurende immuunsuppressie door biologicals kan men overwegen om antibiotische profylaxe toe te dienen.

**FOLLOW-UP VAN DE BEHANDELING**

Bij IMID-patiënten dient men de behandeling met biologicals te monitoren door na 12 en 24 weken de respons vast te stellen aan de hand van de gemeten ziekteactiviteit. Er dient tijdens de behandeling met biologicals rekening gehouden te worden met een verhoogde kans op opportunistische infecties, met een ernstiger beloop van banale infecties en met het opflakkeren van latente tuberculose. Bij intercurrente ernstige infecties dient het gebruik van biologicals tijdelijk te worden onderbroken. De behandeling van deze infecties is niet anders dan gebruikelijk. IMID-patiënten dienen adequaat te worden geïnstrueerd hoe zij het risico op infecties kunnen verminderen en hoe zij moeten handelen bij tekenen van een mogelijke infectie, zoals koorts en malaise.

Bij onvoldoende klinische respons kan overwogen worden te switchen van een eerste TNF $\alpha$ -blokker naar een tweede TNF $\alpha$ -blokker, dan wel naar een ander klasse van biologicals. Het is raadzaam om een 'wash-out'-periode te hanteren alvorens te starten met een andere biological. Deze periode wisselt per biological, voor details zie de richtlijn.

**VACCINATIE**

Het verdient aanbeveling om alle IMID-patiënten aan wie een biological wordt voorgeschreven vóór de start, indien dat mogelijk is, influenzavaccinatie toe te dienen. Pneumococcenvaccinatie is te overwegen. Ook kunnen deze vaccinaties tijdens het gebruik van biologicals worden toegediend, maar daarbij is de effectiviteit, zeker in de eerste maanden na gebruik van rituximab, afgenomen. Bij IMID-patiënten die worden behandeld met biologicals wordt het gebruik van levend verzwakte vaccins ontraden.

**VOORSCHRIJVEN EN VOLGEN VAN BEHANDELING MET BIOLOGICALS**

Het voorschrijven van biologicals is voorbehouden aan medisch specialisten met specifieke kennis van en ervaring in de zorg voor IMID-patiënten en biologicals. Het toedienen van biologicals voor intraveneuze toepassing en het instrueren van IMID-patiënten inzake subcutane toediening van biologicals is voorbehouden aan geschoolde verpleegkundigen onder supervisie van de medisch specialist.

Een medisch specialist die een indicatie stelt voor de behandeling met biologicals en die IMID-patiënten met biologicals wil behandelen, dient werkzaam te zijn in een instelling waarbij men toegang heeft tot specialisten met kennis en ervaring op het gebied van de diagnostiek en behandeling van opportunistische infecties en waar de medisch specialist kan beschikken over een intensive-care-unit onder supervisie van een intensivist. De continuïteit van zorg, zowel van voorschrijvend specialist als

van infectiologisch consulent, dient aantoonbaar te zijn gewaarborgd middels 24-uursbereikbaarheidsdiensten. Voor het volgen van IMID-patiënten die biologicals krijgen, dient de specialist het volgende te documenteren: de ziekteactiviteit en het ziektebeloop ten tijde van de behandeling; het optreden van bijwerkingen en van ernstige en ongebruikelijke infecties en maligniteiten tijdens de behandeling en de uitkomst van deze complicaties; het optreden van zwangerschappen tijdens de behandeling en het verloop hiervan; de reden tot staken van biologicals.

**VERBLIJF ELDERS**

Het wordt de patiënt aangeraden om een document of verklaring mee te nemen op reis waarin staat welke medicamenten voor welke persoon meegenomen worden en met de contactgegevens van de medisch specialist en het ziekenhuis. Ook op reis is het belangrijk dat biologicals steeds gekoeld worden gehouden. Een patiënt die naar het buitenland wil reizen, wordt geadviseerd dit voornemen met de behandelend arts te bespreken. Het wordt afgeraden om bij het gebruik van biologicals naar landen te reizen zonder goede medische en hygiënische voorzieningen of naar gebieden waarbij toediening van een levend vaccin vereist is. Mocht men toch naar het buitenland moeten, bijvoorbeeld voor het werk, dan is het advies om de risico's te schetsen met het in acht nemen van de epidemiologische cijfers van de GGD/RIVM. Overwogen kan worden om lokaal extra controles uit te laten voeren, afhankelijk van het land van verblijf. Na terugkomst zou de patiënt zich kunnen laten controleren op eventuele infecties.

**CONCLUSIE**

De komst van biologicals heeft bij veel patiënten met een chronische inflammatoire aandoening een geweldige verbetering van de levenskwaliteit opgeleverd. Deze richtlijn kan helpen de kwaliteit van zorg voor deze groep patiënten verder te verhogen door een veilige en verantwoorde toepassing van deze medicatie.

De werkgroep die de multidisciplinaire richtlijn voorbereide bestond uit: dr. D.L. Baeten, reumatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; dr. M. Bijl, internist-klinisch immunoloog, reumatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen; prof.dr. J.W.J. Bijlsma, reumatoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht (voorzitter); dr. A.A. van Bodegraven, maag-, darm-, leverarts, VU Medisch Centrum, Amsterdam; dr. P.L.A. van Daele, internist-klinisch immunoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; prof.dr. M. Drent, longarts, Academisch Ziekenhuis Maastricht; mevr. drs. G.J. Geven, Reuma-patiëntenbond, Amersfoort; mevr. drs. J.W. Hagemeyer, senior adviseur, Orde van Medisch Specialist, Utrecht; dr. T.L.Th.A. Jansen, reumatoloog, Universitair Medisch Centrum Nijmegen St Radboud; prof.dr. M.A.F.J. van de Laar,

reumatoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede; prof.dr. R.B.M. Landewé, reumatoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht; prof.dr. W.F. Lems, reumatoloog, VU medisch centrum, Amsterdam; dr. M.T. Nurmohamed, reumatoloog, Jan van Breemen Instituut/Reade, Amsterdam; dr. E. Prens, dermatoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; mevr. drs. M.M.J.H. Scholte-Voshaar, Reumapatiëntenbond, Amersfoort; mevr. drs. M. Wessels, informatiespecialist, Orde van Medisch Specialisten, Utrecht

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld. Belangenconflict: Uit de ingevulde belangenverklaringen blijkt dat de werkgroepleden banden met de farmaceutische industrie hebben en dat deze banden

gezien het onderwerp belangrijk zijn. Een overzicht is te vinden in de richtlijn zelf ([http://www.nvr.nl/uploads/fH/gI/fHgLiCoQoo-jMHj9s-nVDw/Richtlijn\\_biologicals\\_geautoriseerde-versie\\_januari-2011.pdf](http://www.nvr.nl/uploads/fH/gI/fHgLiCoQoo-jMHj9s-nVDw/Richtlijn_biologicals_geautoriseerde-versie_januari-2011.pdf)). Er wordt gemeld dat deze banden geen invloed hebben gehad bij het tot stand komen van de richtlijn.

Aanvaard op 10 januari 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3114

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)