



MEDICATIE RICHTLIJNEN IBD

Versie 2.0

AUTEUR: NURSES NETWORK IBD CARE, werkgroep medicatie

GEACCORDEERD DOOR INITIATIVE ON CROHN AND COLITIS (ICC)

De door de NNIC en ICC gepubliceerde richtlijnen en standpunten zijn met name bedoeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk voor medische hulpverleners werkzaam binnen het specialisme inflammatoire darmziekten. Op basis van goed hulpverlenerschap kan onder bepaalde omstandigheden van de richtlijnen en standpunten worden afgeweken. De inhoud van de richtlijnen en de standpunten kan wijzigen in de loop van de tijd. De NNIC en de ICC wijst er op dat aan de inhoud van deze uitgave geen rechten of plichten kunnen worden ontleend. Richtlijnen en standpunten zijn geen wettelijke voorschriften.



FORMAT RICHTLIJN

Soorten medicijnen (uit FKT)	
Indicatie	
Werking (locatie)	
Contra-indicaties	
Dosering	
Therapeutisch effect	
Bijwerkingen	
Interacties	
Waarschuwingen en voorzorgen	
Fertiliteit, zwangerschap, lactatie	
Controle tijdens gebruik	
Controle bij inductie therapie	
Controle bij remissie	

Bronvermelding



INHOUD

1. Algemene informatie infectie en vaccinatie
2. Standaard lab
3. Mesalazine preparaten (oraal)
4. Beclometason / mesalazine klysma
5. Predniso(l)on
6. Budesonide (Entocort / Budenofalk/ Cortiment)
7. Thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine)
8. Thiopurine (6-thioguanine)
9. Thiopurine combinatietherapie met allopurinol
10. Methotrexaat
11. Infliximab (Remicade)
12. Adalimumab (Humira)
13. Golimumab (simponi)
14. Ciclosporine
15. Ciprofloxacin / metronidazol

Oproep case series nieuwe patiënten thiopurine/ allopurinol



1. ALGEMENE INFORMATIE INFECTIE EN VACCINATIE IBD

Patiënten met IBD die behandeld worden met immuunmodulatoren hebben een verhoogd risico op (opportunistische) infecties. Dit risico neemt met name toe wanneer meerdere immuunmodulatoren zoals steroïden, thiopurines, methotrexaat en anti-tnf gelijktijdig gebruikt worden. Van belang is het infectie risico van een patiënt in te schatten en de patiënt op de hoogte te brengen van deze risico's.

Tijdens gebruik immuunmodulatoren geen vaccinaties met levende (verzwakte) vaccins zoals:

1. BMR (bof, mazelen, rode hond)
2. Varicella
3. Gele koorts
4. Orale typhus
5. Orale polio
6. Intranasale griep
7. BCG

Op dit moment wordt het landelijke beleid rondom infectie en vaccinatie bij IBD herzien. Zodra deze is gepubliceerd zal de aanpassing ook hier worden toegevoegd.

2. STANDAARD LABORATORIUM

Hematologie	Chemie
Hb/ Ht	ALAT
MCV	Alk. Fosfatase
Leukocyten	CRP
Trombocyten	Gamma-GT
	Totaal bilirubine (met name bij PSC)
	Kreatinine

Extra controle

Anemie	TIJBC, ijzerverzadiging (ook wel transferrineverzadiging genoemd), ijzer, ferritine, reticulocyten en vitamine B12
Thiopurines	Leuko Diff, ASAT, bij verdenking pancreatitis: amylase en/ of lipase, op indicatie spiegelbepaling
Prednison	Kalium en glucose toevoegen
Ciclosporine	Cholesterol, magnesium, kalium, lipiden en dalspiegel toevoegen
Biological	Op indicatie (dal) spiegel en/ of antistofbepaling



3. MESALAZINE PREPARATEN (oraal/supp)

Soorten medicijnen (uit FKT)

Asacol

Klyasma 40 mg/g; flacon 50 g.
Tablet, maagsapersistent 400 mg, 800 mg.

Mesalazine Tabletten/Zetpillen [Diverse fabrikanten]

Tablet, maagsapersistent 250 mg, 500 mg.
Zetpil 250 mg, 500 mg.

Pentasa

Compact Granulaat met gereguleerde afgifte 1 g (120 stuks), 2 g (60 stuks). 4 g (60 stuks)
Klyasma 10 g/l; flacon 100 ml (1 g/100ml)
Tablet met gereguleerde afgifte 500 mg (100 stuks) en 1000 mg (60 stuks)
Zetpil 1 g (60 stuks)

Mezavant

Tablet met gereguleerde afgifte 1200 mg.

Salofalk

Klyasma 66,6 mg/g; flacon 30 g, 60 g. (2g/30g) (2g/60g) (7 stuks)
Klyasma 33,3 mg/g; flacon 60 g. (4 g/ 60 g) (7 stuks)
Schuim 1 g/dosis; flacon 14 doses.
Granulaat met gereguleerde afgifte 'granu-stix' 500 mg; 1000 mg (100 stuks), 1500 mg en 3000 mg in sachet (60 stuks).
Tablet, maagsapersistent 250 mg, 500 mg. (100stuks)
Zetpil 250 mg, 500 mg, 1000 mg. (30 stuks)

Sulfasalazine, Salazopyrine

Tablet, maagsapersistent 500 mg.
Zetpil 500 mg.
Sulfasalazine Suspensie FNA [formularium der Nederlandse Apothekers]
Suspensie 100 mg/ml. Bevat als conserveermiddel methylparahydroxybenzoaat en 189 mg/ml saccharose.
Sulfasalazine Tabletten [Diverse fabrikanten]
Tablet, maagsapersistent 500 mg.

Indicatie

Colitis ulcerosa, 1^e lijn, inductie remissie/onderhoudsbehandeling
Dubieus bij milde ziekte van Crohn in de dikke darm/ preventie postoperatief recidief Crohn

Werking (locatie)

Meerdere werkingsmechanismen waaronder remming ontstekingsmediatoren en wegvangen zuurstof radicalen in het darmslijmvlies
Veel preparaten hebben een maagsap resistentie coating en geven medicament pH afhankelijk af:

- Asacol: Eudragit S and L-coated tablet komt vrij in term ileum
- Mezavant: Eudragit S-coated tablet met MMX lipofiele en hydrofiele matrix technologie

<p>waarbij afgifte in term ileum begint en vooral in colon vrijkomt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pentasa: Ethylcellulose-coated microgranules die 5-ASA vrijgeven in duodenum, jejunum, ileum, and colon - Salofalk: Eudragit S en N coated microgranules met afgifte in term ileum en colon.
Contra-indicaties
<ul style="list-style-type: none"> - Ernstige lever- of nierfunctiestoornis - Bestaand ulcus van maag of duodenum
Dosering
<p>Oraal: 2-4 gram (bij voorkeur 1-2 dd) Klysma: 1-4 gram Supp: 500-1gram</p>
Therapeutisch effect
1-6 weken
Bijwerkingen
<ul style="list-style-type: none"> - misselijk, braken, diarree, buikpijn, hoofdpijn, moeheid, koorts - overgevoeligheidsreacties, in het bijzonder van huid, lever en nieren soms met CRP stijging - irritatie, exantheem, jeuk van de anus bij anaal gebruik - zeer zelden hepatitis, acute pancreatitis en nefropathie
Interacties
<ul style="list-style-type: none"> - lactulose, vermindert vrijkomen mesalazine - methotrexaat, nefrotoxiciteit kan toenemen. - NSAID's en azathioprine vergroot het risico van renale bijwerkingen - Bij gelijktijdige behandeling met AZA/6MP, verandert het metabolisme en kan spiegel van de thiopurine hoger worden, zie protocol immunosuppressiva
Waarschuwingen en voorzorgen
Nierfunctiestoornissen bij chronisch gebruik.
Fertiliteit, zwangerschap, lactatie
<p>Fertiliteit: Geen invloed, oligospermie en bij sulfasalazine mannelijke infertiliteit kunnen optreden en zijn reversibel binnen 2-3 maanden na staken van de medicatie</p> <p>Zwangerschap: kan worden gebruikt</p> <p>Lactatie: Kan worden gebruikt</p>

Controle tijdens gebruik

Controle bij inductie therapie

Telefonisch: na 2-4 weken

Consult: na 8-12 weken

Controle bij remissie

Kreatinine 1x per jaar

Bij arts minimaal 1x per jaar

Bron: CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling IBD bij volwassenen 2009 / Farmacotherapeutisch Kompas 2013

4. BECLOMETASON / MESALAZINE KLYSMA'S

Soorten medicijnen (uit FKT)

Beclometason/mesalazine Klysma's

Klysma; 100 g. Bevat per g klysma: beclometason(dipropionaat) 0,03 mg, mesalazine 10 mg.

Klysma; 100 g. Bevat per g klysma: beclometason(dipropionaat) 0,03 mg, mesalazine 20 mg.

Klysma; 100 g. Bevat per g klysma: beclometason(dipropionaat) 0,03 mg, mesalazine 30 mg.

Klysma; 100 g. Bevat per g klysma: beclometason(dipropionaat) 0,03 mg, mesalazine 40 mg.

Indicatie

Colitis ulcerosa, 1^e lijn, procto-sigmoïdale gebied, indien lokale toepassing van zowel mesalazine als een corticosteroid is geïndiceerd.

Contra-indicaties

- Ernstige lever- en nierfunctiestoornissen
- Lokale bacteriële of virale infectie.
- Overgevoeligheid voor corticosteroiden
- Overgevoeligheid voor mesalazine

Dosering

Eén klysma 's avonds in liggende houding (linker zijde). Dagelijks toediening tot de ontstekingsverschijnselen zijn verdwenen.

Minimaal 3 weken gebruiken, ook als klachten verdwenen zijn. Na 3-4 weken klysma stoppen of afbouwen.

Therapeutisch effect

2-4 weken

Bijwerkingen

- Irritatie van de anus
- Misselijkheid, braken, diarree
- Hoofdpijn, duizeligheid, stemmingsveranderingen
- Exantheem, jeuk
- Systemische steroid bijwerkingen

Interacties

Geen

Waarschuwingen en voorzorgen

Geen

Fertiliteit, zwangerschap, lactatie

Fertiliteit: geen invloed

Zwangerschap: kan worden gebruikt

Lactatie: kan worden gebruikt



Controle tijdens gebruik

Controle bij inductie therapie

Telefonisch: na 2-4 weken

Consult: na 8-12 weken

Controle bij remissie

n.v.t.

Bron:

- CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling IBD bij volwassenen 2009
- Farmacotherapeutisch Kompas 2013

5. PREDNISO(LO)N

Soorten medicijnen (uit FKT)

Prednison Tabletten / Prednisolon

Tablet 5 mg, 20 mg, 30 mg.

Indicatie

Ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, 1^e/2^e lijn, inductie remissie

Werking (locatie)

Prednison zelf is onwerkzaam en wordt in de lever omgezet in de werkzame stof prednisolon

Contra-indicaties

- Zie opmerkingen infecties/vaccinaties IBD
- Bacteriële, virale, parasitaire infecties
- Abces
- Relatief: hypertensie, glaucoom, DM, osteoporose

Dosering

2 wkn 40 mg

2 wkn 30 mg

Iedere week met 5mg afbouwen tot 0 mg

- Inname bij voorkeur 's ochtends, voor of tijdens de maaltijd met melk of water
- Co-medicatie: tenminste Calcium 1000mg/dag; vit D minimaal 800IE/dag zolang steroïden worden gebruikt. Indien langer dan 3 maanden meer dan 7,5 mg prednison: bisfosfonaat toevoegen.

Therapeutisch effect

0-2 weken

Bijwerkingen

- *Vocht- en elektrolytenevenwicht:* natrium- en vochtretentie, kaliumverlies, hartfalen bij daarvoor gevoelige patiënten, hypertensie
- *Bewegingsapparaat:* spierzwakte, osteoporose
- *Maag-darmstelsel:* ulcus pepticum
- *Huid:* vertraagde wondgenezing, dunne broze huid, erytheem, verhoogde transpiratie, acne
- *Neurologische effecten:* convulsies
- *Endocriene effecten:* menstratiestoornissen, ontstaan van het Cushingsyndroom, manifest worden van latente diabetes mellitus
- *Oog:* verhoogde oogdruk, glaucoom
- *Psychische reacties:* psychische stoornissen, slapeloosheid, stemmingswisselingen/ persoonlijkheidsveranderingen zoals geagiteerdheid, nachtmerries, psychose

Interacties

- Corticosteroïden kunnen de werking van orale bloedglucose verlagende middelen verminderen.
- Ritonavir en Efavirenz, middelen die worden gebruikt bij hiv-infectie. De hoeveelheid prednisolon in het bloed kan stijgen.

- Bepaalde vaccins, zoals het BMR-vaccin, het gele koorts vaccin en het buiktyfusvaccin. Prednisolon vermindert de effectiviteit van deze vaccins.
- Middelen onder andere gebruikt bij epilepsie die een van de volgende bestanddelen bevatten: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne of primidon. Deze enzyminductoren kunnen de metabole klaring van corticosteroiden versnellen met als gevolg verlaagde bloedconcentraties en een verminderde fysiologische/farmacologische werking.
- Middelen tegen tuberculose rifampicine. Deze middelen kunnen de hoeveelheid prednisolon in het bloed verlagen. Bij stoppen verhogen ze juist de hoeveelheid prednisolon.

Waarschuwingen en voorzorgen

- Verhoogde kans op infecties met bacteriën, virussen of schimmels
- Steroiden dienen terughoudend te worden gebruikt bij aspecifieke colitis ulcerosa/m. crohn, als de kans op een dreigende perforatie, abces of andere pussige infectie bestaat.
- Bij gelijktijdig gebruik van prednisolon (>10 mg), azathioprine/6-MP en ciclosporine of anti-tnf: PCP prophylaxe met cotrimoxazol 2 x per week 960 mg overwegen.

Fertiliteit, zwangerschap, lactatie

Fertiliteit: geen invloed
 Zwangerschap: kan (bij harde indicatie) worden gebruikt.
 Lactatie: kan worden gebruikt

Controle tijdens gebruik

Controle bij inductie therapie

Telefonisch contact of polibezoek na 2 en 8 wk voor:

- Beoordeling werking en bijwerking
- Hb, leuco, diff, trombo, CRP + kalium
- Bloedsuiker
- Bloeddruk

Controle bij remissie

n.v.t.

Bron

- CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling IBD bij volwassenen 2009
- CBO-richtlijn osteoporose 2011
- Farmacotherapeutisch Kompas 2013
- www.apotheek.nl

6. BUDESONIDE (ENTOCORT/BUDEFALK/CORTIMENT)

Soorten medicijnen (uit FKT)

Entocort

Capsule met gereguleerde afgifte 3 mg.

Tablet voor klysma 2,3 mg; met solvens. Na reconstitutie met de 115 ml oplossing voor klysma: 2 mg/100 ml.

Budenofalk

Capsule met gereguleerde afgifte 3 mg. Bevat lactose en sucrose.

Budenofalk granulaat 9 mg DICC

Budenofalk schuimklysma 2 mg / DO: 14 doses

Cortiment

Tablet met gereguleerde afgifte 9 mg. Bevat lactose en sojaolie

Indicatie

Ziekte van crohn: entocort/ budesonide

Oraal: Lichte tot matige vorm van de ziekte van Crohn, waarbij het ileum en/of colon ascendens is aangedaan.

Colitis ulcerosa

Rectaal: Distale colitis ulcerosa.

Oraal cortiment: Lichte tot matig ernstige actieve colitis ulcerosa

Opmerking: budenofalk is niet geregistreerd voor een (pan)colitis ulcerosa maar kan worden geprobeerd bij relatieve contra-indicaties voor systemische steroïden

Werking (locatie)

- Budesonide wordt afgegeven vanuit de capsule ter hoogte van het ileum en het colon ascendens.
- Budenofalk is niet geschikt voor proximale ziekte van crohn
- Entocort is minder geschikt dan budenofalk voor distale ziekte van crohn.
- First pass effect in de lever, minder systemisch dan prednison

Contra-indicaties

- Systemische of lokale bacteriële, virale, schimmel- of gistinfectie.

Dosering

Oraal:

Entocort: in de actieve fase 's morgens voor het ontbijt 9 mg gedurende 6 weken; daarna 6 weken 6 mg en 6 weken 3mg.

Budenofalk: 9 mg 1x/dag vóór de maaltijd gedurende 6 weken.

Hierna de dosering aan het klinisch beeld aanpassen en zo laag mogelijk houden. Inname bij voorkeur 's ochtends, voor of tijdens de maaltijd met melk of water

Cortiment: 1 d 9mg voor 8 weken. Mag na 8 weken gewoon gestopt worden. Bij systemische effecten/ bijwerkingen kan overwogen worden om de cortiment af te bouwen (bijv om de dag

geven gedurende 1 week)

Rectaal:

1 klysma 's avonds liggend op de linkerzij toe dienen gedurende 4 weken; indien dan nog geen remissie is bereikt, kan de behandeling met maximaal 4 weken worden voortgezet.

Therapeutisch effect

2-4 weken

Bijwerkingen

- *Oraal*: Vaak (1-10%): cushing(-achtig)syndroom, groeistoornissen, dyspepsie, spierkrampen, palpitations, visusstoornissen, nervositeit, menstruatiestoornissen. Soms (0,1-1%): tremor, huiduitslag, jeuk, hypokaliëmie.
- *Rectaal*: Vaak (1-10%) flatulentie, misselijkheid, diarree, huiduitslag, urticaria. Soms (0,1-1%): agitatie, slapeloosheid. Zeer zelden: (< 0,01%): pseudo-tumor cerebri bij adolescenten, mogelijk met additioneel papiloedeem.
- Bij levercirrose en aanwijzingen van portale hypertensie verminderde klaring en meer kans op bijwerkingen.

NB: minder dan bij prednison

Interacties

- Ritonavir en Efavirenz, middelen die worden gebruikt bij hiv-infectie. De hoeveelheid budesonide in het bloed kan stijgen.
- Bepaalde vaccins, zoals het BMR-vaccin, het gele koorts vaccin en het buiktyfusvaccin. Budesonide vermindert de werking van deze vaccins.
- Middelen onder andere gebruikt bij epilepsie die een van de volgende bestanddelen bevatten: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne of primidon en het middel tegen tuberculose rifampicine. Deze middelen kunnen de hoeveelheid budesonide in het bloed verlagen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Bij langdurig gebruik van hogere dosis kans op steroïde bijwerkingen

Fertiliteit, zwangerschap, lactatie

Fertiliteit: geen invloed

Zwangerschap: kan bij harde indicatie worden gebruikt

Lactatie: kan worden gebruikt

Controle tijdens gebruik

Controle bij inductie therapie

- Standaard lab + kalium in week 2 en 6
- Bloedsuiker
- RR

Controle bij remissie

n.v.t.

Bron:

- CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling IBD bij volwassenen 2009
- Farmacotherapeutisch Kompas 2013
- www.apotheek.nl

7. THIOPURINES: azathioprine en mercaptopurine

Soorten medicijnen (uit FKT)

mercaptopurine (Puri-Nethol[®])

Tablet 50 mg

Azathioprine (Imuran[®], azafalk[®])

Tablet 25mg, 50mg, 75 mg en 100 mg

Indicatie

Ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, 2^e lijn, inductie remissie/ onderhoudsbehandeling

Bij voorschrijven medicatie: indicatie aangeven op recept, met nierfuncties voor akkoord

Contra-indicaties (relatief)

- Nier- en leverfunctiestoornissen
- Leukopenie
- (doorgemaakte) pancreatitis

Dosering

mercaptopurine: 1-1,5 mg/kg

Azathioprine: 2-2,5mg/kg

In één keer innemen of verspreid over de dag. Bij misselijkheid dosis over dag verdelen of voor het slapen innemen.

Therapeutisch effect

2-3 maanden

Bijwerkingen

- misselijkheid, braken, malaise, artralgie en huiduitslag
- beenmerg suppressie: leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie
- leverfunctiestoornissen
- pancreatitis (misselijkheid, vage of hevige pijn in epigastrium, uitstralend naar rug, koorts, amylase 3x bovenste limiet van normaal)
- risico op lymfoom 3/10.000 vooral bij EBV positieve patiënten
- risico op huidmaligniteiten bij langdurig gebruik

Interacties

- 5-ASA: Grotere kans op beenmergsuppressie
- Allopurinol: hogere spiegels/beenmergsuppressie (dosering verlagen naar ¼ of 1/3 van normaal indien de behandelaar ervaring heeft met deze combinatie)
- Ribavarine

Waarschuwingen en voorzorgen

- Infecties en vaccinaties zie opmerkingen infecties/vaccinaties
- Geen vaccinaties met levend verzwakt vaccin
- Zonnebank / zon omdat dit het risico op huidmaligniteiten vergroot



- Overmatig alcohol-gebruik

Fertiliteit, zwangerschap, lactatie

Fertiliteit: geen invloed
 Zwangerschap: mag worden gebruikt
 Lactatie: mag worden gebruikt maar gaat wel in zeer kleine hoeveelheden over in moedermelk wat naar alle waarschijnlijkheid geen effectieve werking heeft op het kind.

Controle tijdens gebruik

Controle bij inductie therapie

Week	IBD-V	Bijzonderheden
0	Voorlichting + folder	Denk aan: Baseline Standaard LAB + HBV Op indicatie CMV/EBV (Uitleg infecties en vaccinaties zie infecties/vaccinaties IBD Inlichten over bijsluiter tekst m.n. van mercaptopurine
	Start MP/AZA	mercaptopurine: 1-1,5 mg/kg Azathioprine: 2-2,5mg/kg
0 tot 12	Patiënt vervolgen Labcontroles wk 1,2,4,6,8,12	Ophogen dosering MP/AZA, instellen o.b.v. gewicht

Controle bij remissie

LAB tenminste 1x/ 4-6 maanden in stabiele situatie, controle arts tenminste 1x/jaar

Laboratorium

Standaard lab	CRP, Hb, Ht, ery's, leuco's, diff, ALAT, γGT, AF, kreat	Aandacht voor: beenmergsuppressie leverfunctiestoornissen
Aanvullend lab	Amylase/lipase Reticulocyten	Op indicatie, grenswaarde amylase afhankelijk van

		nierfunctie
Eventueel	Spiegels 6TGN/6MMP 250-600 (Lennard Methode) DICC 600-1200 (Dervieux Methode)	bijwerkingen/twijfelachtige effectiviteit/compliance
Eventueel	Bij laag 6-TGN en hoog 6-MMP Kwart van de dosis en toevoegen 100 mg allopurinol onder frequente controle bloedbeeld en spiegels.	Beenmergsuppressie Ervaring met deze combinatie is vereist
Eventueel	EBV PCR	lymfeklierzwellling
Eventueel	TPMT feno en/of genotype	Evt bij beenmerg suppressie als re-challenge met lagere dosis overwogen wordt De mogelijkheid bestaat om dit vooraf te bepalen (instellingsgebonden)

Bron:

CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling IBD bij volwassenen 2009
 Farmacotherapeutisch Kompas 2013
 Ecco guidelines: current management

8. THIOPURINE: 6-THIOGUANINE

Soorten medicijnen (uit FKT)

6-Thioguanine (Lanvis® 40 mg)

Via apotheekzorg 15 18 mg, 21 mg en 24 mg (andere doseringen op aanvraag beschikbaar)

Update over nieuwe bestel route zal later volgen

Indicatie

IBD, onderhoud therapie, off label rescue therapie bij intolerantie voor conventionele thiopurines
Zie European Thiopurine Task Force Group (Digestion 2006).

Contra-indicaties (relatief)

- Nier- en leverfunctiestoornissen
- Leukopenie

Dosering

6-thioguanine 0,3 mg/kg

Therapeutisch effect

Te verwachten na 2-3 maanden

Bijwerkingen

Conform conventionele thiopurines (minder vaak):

- misselijkheid, braken, malaise
- artralgie
- huiduitslag
- leverfunctiestoornissen (cave lage bloedplaatjes en leverproefstoornissen, met oog op NRH)
- beenmerg suppressie: leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie
- risico op lymfoom onbekend, maar geschat conform conventionele thiopurines, dat is 3 tot 7/10.000 vooral bij EBV positieve patiënten.

Nodulaire Regeneratieve Hyperplasie (NRH):

- Er zijn aanwijzingen dat NRH vaker voorkomt bij 6-TG gebruikende patiënten
- In een Nederlandse serie (N=105) komt NRH voor bij 4% bij dosering van 0,3 mg/kg (20mg), wat gelijk is aan thiopurine naïeve IBD-patiënten.

Interacties

- Zie algemene opmerkingen over vatbaarheid voor infecties en vaccinatie
- Geen vaccinaties met levende verzwakte vaccins

Waarschuwingen en voorzorgen

- Zonnebank / zon omdat dit het risico op huidmaligniteiten vergroot

- Overmatig alcohol-gebruik
- Recht op griepvaccinatie
- Geen vaccinaties met levend (verzwakte) vaccins.

Fertiliteit, zwangerschap, lactatie

Fertiliteit:	geen invloed
Zwangerschap:	kan worden gebruikt maar weinig gegevens bekend, bij de twee gepubliceerde gevallen geen teratogeen effect
Lactatie:	niet gebruiken, weinig gegevens bekend

Controles 6-TG conform European thiopurine task force group (digestion 2006)

Week		Bijzonderheden
0	Voorlichting + folder	Denk aan: Baseline Standaard LAB Zie opmerkingen bij infecties/vaccinatie
	Start 6TG	0.3 mg/kg
Graag start melden bij VUMC voor 'post-marketing' surveillance in nationaal verband		
0 tot 8	Patiënt vervolgen Regelmatig lab (bijvoorbeeld: 1x/2wkn)	
8	Eventueel 6TGN spiegel	Let op streefwaarde is 2 x de normaal waarde van conventionele thiopurines namelijk 600-1200 (Lennard Methode) 1200-2400 (Dervieux Methode) DICC

Onderzoeken

ECHO lever, milt en doppler	Vraagstelling: normale flow porta, normale milt, tekenen van NRH?	Jaarlijks
Leverpunctie	Vraagstelling: Teken van NRH?	Na 1 jaar
Gastro-duodenum scopie	Oesofagus varices	Op indicatie jaarlijks

Laboratorium

Standaard lab	CRP, Hb, Ht, ery's, leuco's, diff, ALAT, yGT, AF, kreat, albumine,	Aandacht voor: beenmergsuppressie leverfunctiestoornissen
Aanvullend lab	Amylase/lipase Reticulocyten	Op indicatie, grenswaarde amylase afhankelijk van nierfunctie
Eventueel	Spiegels 6TGN cave: andere normaalwaarden dan conventionele thiopurines	bijwerkingen/twijfelachtige effectiviteit/compliance

Bron

M.L. Seinen et al - Dosing 6-Thioguanine in Inflammatory Bowel Disease: Expert-Based Guidelines for Daily Practice - J Gastrointestin. Liver Dis - sept 2010

9. Allopurinol in combinatie met azathioprine/ mercaptopurine

Soorten medicijnen (uit FKT)

6-mercaptopurine (Puri-Nethol[®])

Tablet 50 mg

Azathioprine (Imuran[®])

Tablet 25mg, 50mg

Allopurinol

Tablet 100 mg

Indicatie

Ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, 2^e lijn, inductie remissie / m.n. maintenance, lage spiegel 6-TGN en hoge spiegel 6-MMP
(Spiegels buiten de referentiewaarden:
<250 (Lennart Methode) DICC
>1200 (Dervieux Methode))

Werking (locatie)

Bij eerder gebruik van azathioprine (Imuran[®]) of mercaptopurine (Puri-nethol[®]) blijkt dat er onvoldoende spiegel van de werkzame metaboliet (6-TGN) van het medicijn kan worden opgebouwd doordat dit in het lichaam wordt omgezet in een (niet-werkzaam) afbraakproduct (6-MMP). Dit kan gecorrigeerd worden door toevoeging van het middel Allopurinol. Door gelijktijdig gebruik van Imuran[®]/Puri-Nethol[®] en Allopurinol stijgt de werkzame spiegel en daalt het afbraakproduct. Doordat Allopurinol het metabolisme van Imuran[®]/Purinethol[®] beïnvloedt moet de dosis van deze middelen worden verlaagd.

Contra-indicaties

- Ernstige lever- of nierfunctiestoornis (nieuw ontstaan tijdens gebruik van dit middel)
- Beenmergdepressie
- Doorgemaakte pancreatitis, medicijn geïnduceerd

Dosering

Mercaptopurine: 0,25 – 0,375 mg/kg meestal 25 mg ophogen adhv spiegel en na overleg

Azathioprine: 0,5-0,625 mg/kg meestal 50 mg, ophogen adhv spiegel en na overleg.

Voorschrijven alleen indien ervaring aanwezig is

In een keer innemen of verspreid over de dag. Bij misselijkheid dosis over de dag verdelen of na het avondeten innemen.

Therapeutisch effect

2-3 maanden

Bijwerkingen

Thiopurine:

- misselijkheid, braken, malaise, artalgie en huiduitslag
- beenmergdepressie: leukopenie, trombopenie, pancytopenie
- leverfunctiestoornissen
- pancreatitis (misselijkheid, vage of hevige pijn in epigastrium, uitstralend naar rug, koorts, amylase/ lipase 3 keer de normaal waarde.
- Risico op lymfoom 3/ 10.000 vooral bij EBV positieve patienten
- Risico op huidmaligniteiten bij langdurig gebruik

Allopurinol

- Vaak (1-10%) allergische huidreacties zoals huiduitslag
- Soms (0,1-1%) maag-darmstoornissen zoals misselijkheid, braken (te verminderen door innamen na de maaltijd)
- Zelden (0,01-0,01%) overgevoeligheidsreacties. Zie bijsluiters
- Zeer zelden (< 0,01%) zie bijsluiters

Interacties

- 5-ASA: iets hogere 6-TGN spiegels/ beenmergdepressie
- Met allopurinol: hogere 6-TGN spiegels (werkzame stof) en lagere 6-MMP Spiegel (afbraakproduct)

Waarschuwingen en voorzorgen

Infecties en vaccinaties zie opmerkingen infecties/ vaccinaties
Zonnebank/ zon omdat dit het risico op huidmaligniteiten vergroot
Overmatig alcohol gebruik

Fertiliteit, zwangerschap, lactatie

Fertiliteit: geen invloed

Zwangerschap: weinig gegevens bekend. Terughoudendheid is geboden

Lactatie: Allopurinol gaat over in de moeder melk.

Consequenties niet duidelijk

Controle tijdens gebruik

Week	IBD-V	Bijzonderheden
0	Voorlichting + folder	Denk aan: Baseline Standaard LAB Uitleg infecties en vaccinaties zie infecties/vaccinaties IBD

		Inlichten over bijsluiter tekst m.n. van purinethol. Inlichten op bijsluiter van Apotheek
	Start MP/AZA	Mercaptopurine: 0,25 – 0,375 mg/kg meestal 25 mg Azathioprine: 0,5-0,625 mg/kg meestal 50 mg
0 tot 8/12	Patiënt vervolgen Regelmatig lab op week 1, 2, 4. Tussen week 8 en 12 spiegelbepaling	Ophogen dosering 6-MP/AZA, instellen o.b.v. gewicht

Controle bij remissie

Lab ten minste 1 keer per 4 maanden in een stabiele situatie, controle arts tenminste 1 keer per jaar.

Laboratorium

Standaard lab	CRP, Hb, Ht, ery's, leuco's, diff, ALAT, yGT, AF, kreat	Aandacht voor: beenmergsuppressie leverfunctiestoornissen
Aanvullend lab	Amylase/lipase Reticulocyten	Op indicatie, grenswaarde amylase afhankelijk van nierfunctie
Eventueel	Spiegels 6TGN/6MMP 250-600 (Lennard Methode) DICC 600-1200 (Dervieux Methode)	bijwerkingen/twijfelachtige effectiviteit/compliance
Eventueel	TPMT feno en/of genotype	

Bron: CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling IBD bij volwassenen 2009 / Farmacotherapeutisch Kompas 2013

10. METHOTREXAAT

Soorten medicijnen (uit FKT)

Methotrexaat tablet

(als Na-zout)

Injectievloeistof, voor i.m, i.v en s.c. toediening 10 mg/ml; wegwerpspuit 0,75 ml, 1 ml, 1,5 ml.

Injectievloeistof, voor i.m, i.v en s.c. toediening 20 mg/ml; wegwerpspuit 1 ml, 1,25 ml, 1,5 ml.

Tablet 2,5 mg, 10 mg.

Metobject

(als Na-zout)

Injectievloeistof, voor i.m, i.v. en s.c. toediening 10 mg/ml; wegwerpspuit 1 ml, 1,5 ml, 2 ml, 2,5 ml.

Injectievloeistof, voor i.m, i.v. en s.c. toediening 50 mg/ml; wegwerpspuit 0,15 ml, 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml.

Indicatie

Ziekte van Crohn, 2^e lijn, inductie remissie/onderhoudsbehandeling.

Steroïde refractaire- of -steroïde afhankelijke, M.Crohn met intolerantie voor thiopurine;

Onderhoud en inductietherapie.

Huidig bewijs is onvoldoende om het gebruik van Methotrexaat voor indicatie of onderhoud van remissie bij Colitis ulcerosa te ondersteunen.

Bij voorschrijven medicatie: indicatie aangeven op recept en aangeven nierfunctie voor akkoord

Werking (locatie)

Immunosuppressie niet geheel opgehelderd, deels door remming dihydrofolaatreductase, waardoor remming DNA-synthese

Contra-indicaties

- Ernstig gestoorde nierfunctie (klaring <20ml/min)
- Ernstig gestoorde leverfunctie (bili >80micromol/l)
- Alcohol misbruik
- Beenmerginsufficiëntie zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombopenie, ernstige anemie
- Ernstige acute of chronische infecties.
- Zwangerschap of kinderwens bij de vrouw en de man. Lactatie

Dosering

- Remissie inductie 25mg IM of SC. Na 3 maanden overweeg verlaging naar 15mg I.M. of S.C.
- 1x/week
- 0,5- 5 mg foliumzuur (i.v.m. MTX-toxiciteit) 1x/wk, dag na MTX

- Eventueel kan bij geslaagde remissie worden overgegaan op orale toediening, dan patiënt goed monitoren op recidief ziekteactiviteit.

Therapeutisch effect

2-12 weken

Bijwerkingen

Gastro-intestinale reacties: Misselijkheid en soms braken, verminderde eetlust, stomatitis (altijd overleg met MDL-arts, dosering moet zonodig verlaagd worden)

Pneumonitis (1%): Dyspnoe, droge hoest, koorts. Mortaliteit 17%! . Altijd overleg met MDL arts (X-thorax, longfunctie). MTX moet worden gestaakt.

Verminderde beenmergfunctie (1-5%) Zie bloeuitslagen voor leucopenie, trombopenie en anemie

Leverfunctiestoornissen: Meestal direct toxisch, op termijn ook leverfibrose en cirrose. Bij leverfunctiestoornissen (> 2 x normaalwaarde) altijd overleg met MDL-arts.

Nieren: ernstige nefropathie, hematurie, cystitis, nierinsufficiëntie.

Bij mictieklachten altijd urinesediment en overleg met MDL-arts. Bij kreatinine > 1.5 x normaalwaarde altijd overleg met MDL-arts.

Interacties

- Trimethoprim en co-trimoxazol
- NSAID's, fenytoïne en tetracycline verhogen toxiciteit van MTX
- Ciclosporine
- Alcohol vermijden
- Melk(producten) geeft verhoogde opname van methotrexaat (bij oraal gebruik)

Waarschuwingen en voorzorgen

- Zie infecties en vaccinaties IBD
- bij ernstige misselijkheid na injectie ondansetron 8 mg 1-2 uur vooraf aan injectie bij misselijkheid met tablet evt dosis verdelen over de dag.

Fertiliteit, zwangerschap, lactatie

Fertiliteit: Man en vrouw: MTX is teratogeen: schadelijk voor eicel en semen

Zwangerschap: Niet gebruiken en anticonceptieve maatregelen

- o Man: MTX staken 6 maanden voor de conceptie .
- o Vrouw: MTX staken 6 maanden voor de conceptie

Lactatie: Niet gebruiken



Controle tijdens gebruik

Controle bij inductie therapie

Lab Wk 0: Hb, Ht, leuco's, diff., thrombo's, CRP, Na, K, albumine, kreatinine, ALAT, ASAT, AF, GGT

Op indicatie: EBV, CMV, HBV

Wk 2-6 en 3-6mnd: Hb, Ht, leuco's, diff., thrombo's, CRP, Na, K, albumine, kreatinine, ALAT, ASAT, AF, GGT.

Poliklinisch: 6 weken

Controle bij remissie

Lab: ledere 3-6 maanden

Poliklinisch: minimaal twee keer per jaar

Bron

Farmacotherapeutisch Kompas 2013

ECCO guidelines

11. INFLIXIMAB

Soorten medicijnen (uit FKT)

INFLIXIMAB (Remicade)

Infusievloeistof, 100mg/flacon

Indicatie

- Actieve matige tot ernstige Ziekte van Crohn, ondanks behandeling met corticosteroiden en een immunosuppressor of bij een intolerantie of contra-indicatie voor deze therapieën, respectievelijk onderhoudsbehandeling daarvan
- Fistelende ziekte van Crohn
- Colitis Ulcerosa, bij onvoldoende reactie op, contra-indicatie voor of niet verdragen van conventionele therapie.
- Fulminante, steroidrefractaire colitis ulcerosa

Werking (locatie)

Gericht tegen tumor necrosis factor; aanwezig in o.a. ontstoken darmslijmvlies.

Contra-indicaties

- Tuberculose of andere ernstige infecties zoals abscessen, opportunistische infecties en matige of ernstig hartfalen (NYHA-klasse III-IV).
- Overgevoeligheid voor muizenproteïnen.
- Demyeliniserende ziekte
- Solide tumor of hematologische tumoren, gediagnosticeerd < 5 jr, met potentie tot progressie
- Actieve symptomatische virale infecties zoals HIV, CMV, EBV, HBV, HCV.
- Veilig bij chronische HCV.
- Bij HbSAg positieve patiënten afhankelijk van HBV titer en co-medicatie onder strikte monitoring in nauw overleg met infectioloog/hepatoloog.

Dosering

- 5mg/kg lichaamsgewicht. I.V. infusie. Inlooptijd 2 uur
- Inductie: week 0, week 2, week 6, iedere 8 weken
- Bij non-respons of loss of respons kan 10 mg/kg overwogen worden
- Intervalverkorting is gezien lineaire kinetiek op theoretische gronden te verkiezen boven dosis verhoging echter hiervoor geen bewijs, mogelijk een rol voor dalspiegel bepaling dit ter beoordeling MDL arts.

Therapeutisch effect

- < 2 tot 4 weken bij ZvC
- 6-12 weken bij fistels/CU
- <2 weken bij fulminante CU

Bijwerkingen

Vaak (1-10%)

- Virale infecties, koorts, hoofdpijn, duizeligheid, plotselinge roodheid hals en gezicht.

- Hogere en lagere luchtweginfecties, dyspneu, sinusitis
- Misselijkheid, diarree, abdominale pijn, dyspepsie, verhoogde transaminasewaarden
- Beenmergdepressie: leukopenie, anemie, trombocytopenie.
- Op serumziekte gelijkende reacties.
- 'Rash', jeuk, urticaria, toegenomen transpiratie, droge huid. Vermoeidheid, pijn op de borst, aan infusie gerelateerde reacties.
- Bij combinatie behandeling met thiopurine gering verhoogd risico op lymfoom. Van 2 op 10.000 naar 6 op de 10.000.
- Uitgestelde overgevoeligheidsreacties na een herbehandeling met IFX kunnen voorkomen (tot 12 dagen na de infusie)

Interacties

Methotrexaat / thiopurines, verminderen de vorming van antilichamen tegen infliximab, minder infuusreacties.

Waarschuwingen en voorzorgen

- Zie opmerkingen infecties en vaccinaties IBD
- Screening op tuberculose m.b.v. Anamnese, X-thorax, mantoux en Eli-Spot of quantiferongold test (tenzij BCG vaccinatie).
- Bij BCG vaccinatie volg advies longarts
- Screening is 6 maanden geldig indien patiënt niet in buitenland is geweest (of contact heeft gehad met mensen uit risicolanden)
- Tijdens behandeling controle op infecties.
- Patiënten adviseren bij koorts en verdenking infectie contact opnemen met behandelend arts.
- Voor gebruik levende vaccins tenminste 8 bij voorkeur 12 weken stoppen (als je het zeker wil weten vooraf aan vaccinatie spiegel bepaling).

Fertiliteit, zwangerschap, lactatie

Fertiliteit: geen actie

Zwangerschap: overweging tot onderbreking medicatie bij week 24 mits patiënt in remissie is

Lactatie: borstvoeding mag overwogen worden in overleg met de behandelend arts

Controle tijdens gebruik

Controle bij inductie therapie

Labcontrole voor start en tijdens behandeling (standaard labset)

Eenmalig, HBV, X-thorax, Mantoux of Quantiferon

Op indicatie: CMV, EBV,

- Verpleegkundige + lab na 2^e infuus.
- Policontrolen arts + lab na 3^e infuus

Controle bij remissie

- Ter overweging standaard lab vooraf aan het infuus (iedere 16 weken)
- Minimaal 2x per jaar poliklinische controle
- Bij infuusreacties of loss of respons (dal)spiegel. Anti-stofbepaling alleen bij lage dalspiegel

Bron:

Farmaceutisch Kompas 2013 / www.apotheek.nl

CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling IBD bij volwassenen 2009

12. ADALIMUMAB

Soorten medicijnen (uit FKT)

ADALIMUMAB (Humira)

Injectievloeistof 50 mg/ml ; wegwerpspuit 0,8 ml (40 mg)s.c, voorgevulde pen 0,8 ml (40 mg)s.c.

Indicatie

- Actieve matige tot ernstige Ziekte van Crohn, ondanks behandeling met corticosteroïden en een immunosuppressor of bij een intolerantie of contra-indicatie voor deze therapieën, respectievelijk onderhoudsbehandeling daarvan
- Fistelende ziekte van Crohn
- Behandeling van matig tot ernstige Colitis Ulcerosa, bij onvoldoende reactie op, contra-indicatie voor of niet verdragen van conventionele therapie met inbegrip van corticosteroïden en azathioprine of 6-mercaptopurine

Werking (locatie)

Gericht tegen tumor necrosis factor :aanwezig in o.a. ontstoken darmslijmvlies

Contra-indicaties

- Tuberculose of andere ernstige infecties zoals abcessen, opportunistische infecties en matige of ernstig hartfalen (NYHA-klasse III-IV).
- Demyeliniserende ziekte
- Solide tumor of hematologische tumoren, gediagnosticeerd < 5 jr, met potentie tot progressie
- Actieve symptomatische virale infecties zoals HIV, CMV,EBV, HBV, HCV.
- Bij HbSAg positieve patiënten afhankelijk van HBV titer en co-medicatie onder strikte monitoring in nauw overleg met infectioloog/hepatoloog.

Dosering

Week 0: 160mg

Week 2: 80 mg

Week 4: 40mg, iedere 2 weken. Evt op te hogen naar 1x per week.

Therapeutisch effect

< 2 tot 4 weken

Bijwerkingen

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Injectieplaatsreactie (waaronder pijn, zwelling, roodheid of pruritus). Vaak geen noodzaak om de behandeling te staken.

Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$

- Infecties en parasitaire aandoeningen: pneumonie,bronchitis, influenza, herpesinfecties, candidiasis, urineweginfecties
- Lymfopenie

- Zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid, hoofdpijn, neurologische gewaarwordingstoornissen
- Oogaandoeningen: infectie, irritatie van het oog, conjunctivitis
- Ademhalingsstelsel: hoest, nasofaryngeale pijn
- Maagdarmsstelselaandoeningen: diarree, buikpijn, stomatitis en mondulcera, misselijkheid
- Verhoogde leverenzymen
- Huid en onderhuidaandoeningen: uitslag, dermatitis en eczeem, haarverlies, psoriasis inversa
- Skeletspierpijn

Interacties

Methotrexaat en thiopurines verminderen de vorming van antilichamen tegen adalimumab

Waarschuwingen en voorzorgen

- Zie opmerkingen infecties en vaccinaties IBD
- Screening op tuberculose m.b.v. Anamnese, X-thorax, mantoux en Eli-Spot of quantiferongold test (tenzij BCG vaccinatie).
- Bij BCG vaccinatie volg advies longarts
- Screening is 6 maanden geldig indien patiënt niet in buitenland is geweest (of contact heeft gehad met mensen uit risicolanden)
- Tijdens behandeling controle op infecties.
- Patiënten adviseren bij koorts en verdenking infectie contact opnemen met behandelend arts
- Voor gebruik levende vaccins tenminste tenminste 8, bij voorkeur 12 weken (als je het zeker weten vooraf aan vaccinatie spiegel bepaling).

Fertiliteit, zwangerschap, lactatie

Fertiliteit: geen actie

Zwangerschap: overweeg onderbreking medicatie bij week 24

Lactatie: overweging tot borstvoeding in overleg met behandelend arts

Controle tijdens gebruik

Controle bij inductie therapie

- Vooraf aan start : HBV, X-thorax, Mantoux of Quantiferon
- Op indicatie : EBV, CMV
- Vpk: 1 maand na start + lab
- Arts: na 3 maanden + lab

Controle bij remissie

- Lab iedere 6 maanden
- Policontrolen min 2x per jaar
- Bij allergische reacties of loss of respons evt (dal)spiegel en antistoffen bepalen

Bron; www.apotheek.nl

Farmacotherapeutisch Kompas 2013

CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling IBD bij volwassenen 2009



13. Golimumab

Soorten medicijnen (uit FKT)

Golimumab (Simponi)

Injectievloeistof 100 mg/ml; voorgevulde pen 0,5 ml.

Injectievloeistof 100 mg/ml; wegwerpspuit 0,5 ml

Indicatie

- Actieve matige tot ernstige colitis ulcerosa, ondanks behandeling met corticosteroiden en een immunosuppressor of bij een intolerantie of contra-indicatie voor deze therapieën, respectievelijk onderhoudsbehandeling daarvan.

Werking (locatie)

Gericht tegen tumor necrosis factor; aanwezig in o.a. ontstoken darmslijmvlies.

Contra-indicaties

- Tuberculose of andere ernstige infecties zoals abscessen, opportunistische infecties en matige of ernstig hartfalen (NYHA-klasse III-IV).
- Overgevoeligheid voor muizenproteïnen.
- Demyeliniserende ziekte
- Solide tumor of hematologische tumoren, gediagnosticeerd < 5 jr, met potentie tot progressie
- Actieve symptomatische virale infecties zoals HIV, CMV,EBV, HBV,HCV.
- Veilig bij chronische HCV.
- Bij HbSAg positieve patiënten afhankelijk van HBV titer en co-medicatie onder strikte monitoring.

Dosering

- Subcutane injectie
- Een injectie van 0,5 ml bevat 50 mg golimumab
- Inductie:
- week 0: 200 mg (4 keer 50 mg)
- week 2: 100 mg (2 keer 50 mg)
- week6 en elke 4 weken: < 80 kg 50 mg ; > 80 kg 100 mg

Therapeutisch effect

12-14 weken behandelweken, bij onvoldoende therapeutisch effect heroverweeg het voortzetten van de behandeling

Bijwerkingen

Vaak (1-10%)

- Virale infecties, koorts, hoofdpijn, duizeligheid, plotselinge roodheid hals en gezicht.

- Hogere en lagere luchtweginfecties, dyspneu, sinusitis
- Misselijkheid, diarree, abdominale pijn, dyspepsie, verhoogde transaminasewaarden
- Beenmergdepressie: leukopenie, anemie, trombocytopenie.
- Op serumziekte gelijkende reacties.
- 'Rash', jeuk, urticaria, toegenomen transpiratie, droge huid. Vermoeidheid, pijn op de borst, aan infusie gerelateerde reacties.
- Bij combinatie behandeling met thiopurine gering verhoogd risico op heptosplenisch T-cellymfoom . Van 2 op 10.000 naar 6 op de 10.000

Interacties

Gebruik van TNF-alfa-blokkerende middelen met anakinra, abatacept en andere biologische DMARD's wordt afgeraden gezien verhoogd risico op infecties.

Waarschuwingen en voorzorgen

- Zie opmerkingen infecties en vaccinaties IBD
- Screening op tuberculose m.b.v. Anamnese, X-thorax, mantoux en Eli-
- Spot of quantiferongold test (tenzij BCG vaccinatie).
- Bij BCG vaccinatie volg advies longarts
- Screening is 6 maanden geldig indien patiënt niet in buitenland is geweest (of contact heeft gehad met mensen uit risicolanden)
- Tijdens behandeling controle op infecties.
- Patiënten adviseren bij koorts en verdenking infectie contact opnemen met behandelend arts.
- Voor gebruik levende vaccins tenminste 8 bij voorkeur 12 weken stoppen

Fertiliteit, zwangerschap, lactatie

Fertiliteit: geen actie

Zwangerschap: overweging tot onderbreking medicatie bij week 24 mits patiënt in remissie is

Lactatie: geen gegevens over bekend

Controle tijdens gebruik

Controle bij inductie therapie

- verpleegkundige na week 2.
- Policontrolen arts na week 6
- Lab tijdens/na week 2

Controle bij remissie

- Iedere 16 weken
- Minimaal 2x per jaar poliklinische controle

Bron: Farmaceutisch Kompas 2013 / www.apotheek.nl

14. CICLOSPORINE

Soorten medicijnen (uit FKT)

Ciclosporine

Infusievloeistof 50mg/ml; ampul 1ml, 5ml

Capsule 25mg, 100 mg

Drank 100mg/ml, 50 ml

Indicatie

Remissie inductie bij steroid refractaire ernstige Colitis Ulcerosa (rescue therapie)

Werking (locatie)

Ciclosporine (= ciclosporine A) is een cyclisch polypeptide met een krachtig immunosuppressief effect. Het remt specifiek en reversibel de proliferatie van T-lymfocyten, terwijl de hemopoëse niet wordt onderdrukt en er geen invloed is op de functie van fagocyterende cellen. Remt op cellulair niveau de lymfokineproductie en -vrijmaking uit geactiveerde T-cellen.

Contra-indicaties

- Nierfunctiestoornissen
- Hypertensie
- (hematologische) Maligniteit in de voorgeschiedenis
- Zwangerschap, lactatie
- Actieve CMV colitis of clostridium_difficile infectie.

Dosering

- Startdosering 2mg/kg/dag als continue infuus. Streven naar serum spiegels 250-450 ng/ml.
- Oraal 5 mg/kg/d verdeeld over 2 dosis met 12 uur tussenposen (dal spiegel 150-250)

Therapeutisch effect

Binnen enkele dagen (5)

Bijwerkingen

Paresthesieën, hypertensie, hypomagnesiemie, nierinsufficiëntie, overmatige mannelijke haargroei

Interacties

Co-trimoxazol, NSAID's, Methotrexaat, Trimethoprim, Grapefruitsap en St Janskruid

Waarschuwingen en voorzorgen

- Ciclosporine dient alleen te worden gebruikt door artsen die ervaring hebben met immunosuppressiva, in goed geoutilleerde klinieken.
- Zie infectie en vaccinaties bij IBD.
- Voorzichtigheid is geboden bij hyperurikemie, bij een allergische predispositie en indien de patiënt voorheen is behandeld met een gepolyoxyethyleerdercinusolie bevattend preparaat.
- De patiënt dient de eerste 30 minuten van de infusie te worden gecontroleerd en geregeld daarna; indien anafylaxie optreedt moet de infusie worden gestopt. Tijdens behandeling de bloeddruk, serumlipiden en kaliumspiegel regelmatig controleren

Fertiliteit, zwangerschap, lactatie

Fertiliteit: geen invloed

Zwangerschap: uitstellen tot na behandeling

Lactatie: niet gebruiken

Controle tijdens gebruik

Controle bij inductie therapie

- *Controle voor start therapie: c. difficile toxine feces, bloedbeeld, serum ,kreatinine, triglyceriden, magnesium en kalium.
- * Dagelijks bloeddruk
- * Op dag 2 en 4 (evt. dag 6) bij continue toediening een ciclosporine-spiegel bepalen (250-450 ng/ml) . Bij orale toediening dalspiegel tussen 150-250 ng/ml.
- * Op dag 2, 4, (6 en 8) bloedbeeld, serum kreatinine, triglyceriden, magnesium en kalium.

Bij verbetering wordt de ciclosporine omgezet naar oraal:

- a. 5 mg/kg per os verdeeld over 2 doses gedurende 3 maanden (streef serum dalspiegel 150 - 250 ng/ml).
- b. i.v.-dosis met 2,5 vermenigvuldigen verdeeld over 2 giften oraal geven.

Tijdens oraal gebruik bloedbeeld, serum kreatinine, triglyceriden, magnesium en kalium en dal spiegel controle na dag 3, wk 1,2,3,4 en dan elke 2 weken

Aanbevolen wordt om prednison naast de cyclosporine te gebruiken:

Prednison: 1 mg/kg (max 60 mg) i.v. Dosering 7 dagen hanteren vanaf het starten van cyclosporine.

Bij respons : prednison met 10mg per week verlagen tot 20 mg , daarna met 5mg per week verlagen.

- Bij gelijktijdig gebruik van steroïden start cotrimoxazol 2 keer per week 960mg als PCP profylaxe totdat steroïden gestaakt zijn.

- Mesalazine continueren (>2 g/dag).

Azathioprine/ mercaptopurine:

- Bij dosis steroïden onder 15 mg starten met onderhoudsbehandeling (AZA 2-2.5 mg/kg of 6-MP 1.5 mg/kg) .

- Na succesvol afbouwen steroïden en 12 weken thiopurine therapie kan ciclosporine gestopt worden.

Controle bij remissie

Ciclosporine is geen onderhoudsmedicatie voor IBD

Bron

- CBO richtlijn *Inflammatoire darmziekten bij volwassenen, 2009*
- *Farmacotherapeutischkompas, 2013*
- Geert D'Haens *Gastro 2001: 120; 1323 en*
- Joris Arts *Inflamm Bowel Dis 2004: 10;73*
- Laharie et al. *Lancet 2012;380:1909-15*
- Weersma et al. *NtvG 2006; 150:12-17*

13. CIPROFLOXACINE/METRONIDAZOL

Soorten medicijnen (uit FTK)

Ciprofloxacine en Metronidazol

Ciprofloxacine Infusievloeistof/Tabletten [Diverse fabrikanten]

Tablet 250 mg, 500 mg, 750 mg.

Flagyl [Sanofi-Aventis]

Ovule 500 mg.

(als benzoaat)

Suspensie 40 mg/ml; 100 ml. De suspensie bevat sucrose.

Metronidazol Injecties/Tabletten [Diverse fabrikanten]

Infusievloeistof 5 mg/ml; flacon 100 ml, zak 100 ml, 300 ml. De infusievloeistof bevat natrium 4 mg/ml.

Tablet, omhuld 250 mg, 500 mg.

Indicatie

Perianale fistels bij Morbus Crohn / pouchitis

Perianale fisteling en perianale fisteling met betrokkenheid vagina pouch

Contra-indicaties

Bij Metronidazol:

(Anamnese van) bloeddyscrasieën. Neuropathie. Overgevoeligheid voor nitro-imidazolderivaten.

Bij Ciprofloxacine:

- Kinderen jonger dan 16 jaar, m.u.v. kinderen vanaf 5 jaar met cystische fibrose (bij dieren in de groei zijn afwijkingen in het kraakbeen waargenomen).
- Overgevoeligheid voor chinolonen.
- Ernstige gecombineerde lever- en nierfunctiestoornissen.
- Peesaandoeningen in de anamnese, gerelateerd aan het gebruik van chinolonen.

Dosering

- Metronidazol: 3 keer dgs 750-1500 mg/dag gedurende 2 tot 4 weken, daarna maximaal 3dd250mg ivm kans op perifere neuropathieën

Ciprofloxacine: 1000 mg/dag (2 keer dgs 500 mg)

Therapeutisch effect

Geen uitspraak over te doen wanneer therapeutisch effect te verwachten valt.

Bijwerkingen

Ciprofloxacine:

- Vaak (1-10%): misselijkheid, diarree.

- Soms (0,1-1%): buikpijn, braken, dyspepsie, anorexie, flatulentie, candidiasis, tromboflebitis, huiduitslag, stijging leverenzym-, ureum-, creatinine- en bilirubinewaarden, braken, eosinofilie, leukopenie, gewrichtspijn (mn achillespees ruptuur), hoofdpijn, duizeligheid, agitatie, verwardheid, slaapstoornissen, allergische huidreacties ('rash', pruritus, urticaria), smaakverandering, nierfunctiestoornis, asthenie, koorts.

Metronidazol:

Een metaalsmaak, beslagen tong, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, stomatitis, urticaria, angio-oedeem. 'Rash', jeuk, opvliegers. Koorts. Verwardheid, hallucinaties. Slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, ataxie, coördinatiestoornissen. Voorbijgaande visusstoornissen. Myalgie, artralgie.

Interacties

Ciprofloxacine

- remt CYP1A2 en kan hierdoor leiden tot een verhoogde serumconcentratie van gelijktijdig toegediende middelen (zoals theofylline, clozapine, ropinirol en tizanidine) die door dit enzym gemetaboliseerd worden.
- Aluminium- of magnesiumbevattende antacida, sucralfaat, calcium-, bismut-, zink- en ijzerzouten verminderen de resorptie van ciprofloxacine (Ciprofloxacine dient ten minste 2 uur voor of ten minste 4 uur ná deze middelen te worden ingenomen).
- Melkproducten of met mineralen verrijkte dranken kunnen de resorptie van ciprofloxacine verminderen.
- Gelijktijdig gebruik van ciprofloxacine met prostaglandinesynthetaseremmers vergroot het risico van stimulatie van het centrale zenuwstelsel en convulsies.
- Ciprofloxacine kan de renale klaring van methotrexaat verminderen; dit kan leiden tot verhoogde toxiciteit van methotrexaat.

Metronidazol:

- De werking van anticoagulantia van het coumarinetype kan worden versterkt.
- Metronidazol kan de plasmaspiegels van lithium verhogen, hetgeen kan leiden tot nefrotoxische reacties.
- Geen alcoholische dranken gebruiken tijdens en gedurende ten minste 48 uur na beëindiging van de behandeling vanwege de mogelijkheid van een disulfiram-achtige reactie.

Waarschuwingen en voorzorgen

Bij metronidazol: Bij neuropathieën of invaliderende smaakveranderingen dient dit middel gestopt te worden.

Bij ciprofloxacine:

- Bij ernstige of aanhoudende diarree tijdens of na de behandeling dient met de mogelijkheid van pseudomembraneuze colitis rekening te worden gehouden.
- Bij optreden van een tendinitis de behandeling onmiddellijk staken vanwege het risico van een (spontane) achillespeesruptuur.
- Bij optreden van suïcidaal gedrag en bij exacerbatie van de symptomen van myasthenia gravis de behandeling onmiddellijk staken en een arts waarschuwen.

Fertiliteit, zwangerschap, lactatie

Fertiliteit: zover bekend geen invloed op fertiliteit

Zwangerschap:

Ciprofloxacin: Bij de mens, onvoldoende gegevens. Bij dieren blijkt ciprofloxacin in de groeifase een nadelige invloed te hebben op gewrichten.
Advies: Gebruik ontraden.

Metronidazol: Metronidazol passeert de placenta. Over het gebruik van deze stof tijdens zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.
Behandeling met metronidazol in het eerste trimester van de zwangerschap wordt ontraden.

Lactatie:

Metronidazol: gaat over in de moedermelk, die hierdoor een onaangename metaalsmaak krijgt. Er kan stapeling optreden bij de zuigeling, dit is niet schadelijk. Geen een harde contra-indicatie.

Ciprofloxacin: *Overgang in de moedermelk:* Ja. *Advies:* Gebruik wordt ontraden vanwege het risico van artropathie en andere mogelijk ernstige toxiciteit bij zuigelingen.

Controle tijdens gebruik

Controle bij inductie therapie

Lab op week 0 en week 4: volledig bloedbeeld, natrium, kalium, ureum, kreatinine, bilirubine, Alk fos, GGT, ASAT, ALAT. Verdere controle is afhankelijk van productie van en klachten bij de fistel, waarbij mogelijk een andere therapie wordt ingezet.

Controle bij remissie

n.v.t.

Aanbevelingen

- Bij symptomatische perianale fistels, pouchitis of na drainage van een periaanaal abces kan een proefbehandeling worden ingezet met antibiotica
- Voor verdere aanbevelingen/ behandeling van de perianale fistel en pouchitis bij de ZvC: CBO-richtlijnen IBD

Bron:

- CBO Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen 2009 Farmacotherapeutisch kompas 2013
- Thia et al. IBD 2009; 15(1): 17-24
- ECCO guidelines





Oproep

Combinatie therapie thiopurines met allopurinol. Aanvullend protocol niet geregistreerde geneesmiddelen case series ICC.

Bij nieuwe patiënt e-mail naar: m.pierik@mumc. Formulieren voor inclusie van nieuwe patiënt en de visites worden toegestuurd. Het protocol heeft geen consequenties voor de patiënt. Wij vragen uw medewerking voor deze registratie studie. De belasting is minimaal maar de uitkomsten des te belangrijker.

Week 0:

- standaard labwaarden invullen,
- formulier nieuwe patient invullen,
- formulier visite week 0 invullen.

Week 12:

- Formulier Follow-up visite invullen
- Standaard lab + MMP en 6-TGN spiegel invullen
- Colonscopie of MRI gegevens invullen als deze werd uitgevoerd

Week 24:

- Formulier folow-up visite invullen
- Standaard lab + MMP en 6-TGN spiegel invullen
- Coloscopie of MRI gegevens invullen als deze werden uitgevoerd

Week 52:

- Formulier follow-up visite invullen
- Standaard lab + MMP en 6-TGN spiegel invullen
- Colonscopie of MRI gegevens

