

Therapeutic drug monitoring van adalimumab bij reumatologische patiënten

A.H. Kylstra ^a, S. Benoy-de Keuster ^b, R.A.M. Traksel ^b, M.A.C. Broeren ^c en L.J.J. Derijks ^a

^a Ziekenhuisapotheek, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven.

^b Afdeling Reumatologie, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven.

^c Klinisch Laboratorium, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven.

* Correspondentie: ankekylstra@gmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van A.H. Kylstra.

Citeer als: Kylstra AH, Benoy-de Keuster S, Traksel RAM, Broeren MAC, Derijks LJJ. *Therapeutic drug monitoring van adalimumab bij reumatologische patiënten*. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2018;3:a1690.

Kernpunten

- Er is een grote variatie aan adalimumabspiegels bij patiënten in een ingestelde reumatologische populatie.
- Bij deze patiënten is er een significante relatie tussen adalimumabspiegels en ziekteactiviteit.
- Meer onderzoek is nodig om te bepalen of therapeutic drug monitoring de adalimumabtherapie kosteneffectiever kan maken.

Inleiding

Adalimumab (ADA) is effectief bij de behandeling van reumatoïde artritis (RA), spondylitis ankylopoetica (SpA) en artritis psoriatica (PsA). Ondanks hoge succespercentages blijft een deel van de patiënten met reumatologische aandoeningen niet in remissie. Verschillende studies laten zien dat het bereiken van een adequate dalspiegel is geassocieerd met het optreden van remissie. Antilichaamvorming tegen ADA (ATA) resulteert in onvoldoende hoge dalspiegels, hetgeen leidt tot een verminderde en kortere respons [1-8]. Er zijn aanwijzingen dat *therapeutic drug monitoring* (TDM) van ADA en ATA zinvol is bij deze patiëntpopulatie, maar dit wordt vooralsnog niet routinematig uitgevoerd. Daarom hebben wij in een prospectieve, observationele cohortstudie de relatie tussen ADA-dalspiegels en ziekteactiviteit onderzocht in de reumatologische populatie van een topklinisch opleidingsziekenhuis.

ABSTRACT

Therapeutic drug monitoring of adalimumab in rheumatic patients

OBJECTIVE and DESIGN

Adalimumab (ADA) is effective in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA). Despite suggestions that therapeutic drug monitoring (TDM) of ADA can optimize treatment of this population, it is not routinely implemented in clinical practice. We therefore carried out a prospective observational cohort study by measuring ADA levels in a population of patients with rheumatic diseases and related those levels to disease activity.

METHODS

Patient demographics were collected from the electronic hospital information system. Blood drawn before the regular outpatient visit was used for determination of ADA trough levels and antibodies against ADA (ATA). Objectified disease activity measurements were obtained at the appointment: DAS28 for RA, ASDAS for AS, and clinical assessment for SpA.

RESULTS

A total of 174 patients was included. ADA levels varied from less than 0.1 to 22.0 mg/L. The mean ADA level was 6.8 mg/L (standard deviation = 4.2). 5 patients (2,9%) developed ATA. The ADA level was significantly associated with remission ($P = 0.002$). The mean ADA level was 7.6 mg/L in patients in remission and 5.1 mg/L in patients with active disease. Use of immunosuppressants, frequency of administration, and body mass index were identified as significant covariates.

CONCLUSION

TDM of ADA demonstrated large interindividual differences in ADA levels. ADA trough levels were significantly associated with disease activity. TDM has the potential to individualize treatment and further research needs to show if it increases cost-effectiveness of this expensive therapy.

Methoden

Volwassen patiënten met RA, SpA of PsA en een ADA-onderhoudsbehandeling (> 3 maanden) met een reguliere controleafspraak op de afdeling reumatologie van het Máxima Medisch Centrum (MMC) tussen april en november 2017, werden geïncludeerd.

Het onderzoek werd door de METC als niet WMO-

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken

Patiëntkarakteristiek	Totale groep	Reumatoïde artritis	Spondylitis ankylopoetica	Artritis psoriatica
Indicatie, n (%)	174	70 (40%)	55 (32%)	49 (28%)
Geslacht, n (%)				
• man	78 (45%)	52 (74%)	29 (53%)	31 (63%)
• vrouw	96 (55%)	18 (26%)	26 (47%)	18 (37%)
Gemiddelde leeftijd, jaar (SD)	54 (15)	64 (11,4)	44 (13,3)	50 (12,6)
BMI				
• gemiddelde (SD)	27 (5,2)	27 (5,4)	26 (4,2)	28 (6,5)
• ontbrekende data, n	51	22	7	22
Interval				
• < 14 dagen, n (%)	3 (2%)	-	2 (4%)	1 (2%)
• 14 dagen, n (%)	140 (80%)	57 (81%)	42 (76%)	41 (84%)
• > 14 dagen, n (%)	31 (18%)	13 (19%)	11 (20%)	7 (14%)
Therapieduur in jaren, mediaan (IQR)	3 (0 - 6)	4,5 (2 - 7)	3 (1 - 5)	3 (0 - 6)
Geen overige reumatologische medicatie, n (%)	47 (27%)	9 (13%)	27 (49%)	11 (22%)
Wel overige reumatologische medicatie, n (%)	127 (73%)	61 (87%)	28 (51%)	38 (78%)
• methotrexaat	81 (47%)	45 (64%)	7 (13%)	29 (59%)
• NSAID's	51 (29%)	21 (30%)	20 (36%)	10 (20%)
• overige DMARD's	28 (16%)	14 (20%)	7 (13%)	7 (14%)
• corticosteroiden	4 (2%)	4 (6%)	-	-

SD: standaarddeviatie, IQR: interkwartielafstand, - = geen patiënten in deze groep.

plichtig beschouwd. Uit bloed, afgenomen voor het regulier polikliniekbezoek, werden onder andere kreatinine, CRP/ bezinking, leukocyten, de ADA-dalspiegel (maximaal 3 dagen voor de gift) en ATA (indien ADA-spiegel < 1 mg/L) bepaald. Alle bepalingen werden uitgevoerd op het klinisch laboratorium van het MMC. Voor de ADA-spiegel en ATA werd gebruik gemaakt van een gevalideerde ELISA-methode (ApDiA). Patiëntkarakteristieken, comediatie en doseerregime werden verkregen via het EPD (HiX, Chipsoft).

Voor RA-patiënten werd een Disease Activity Score, 28 gewrichten (DAS28-bezinking) berekend, voor SpA-patiënten een Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS-CRP). Remissie is hierbij gedefinieerd als respectievelijk een DAS28 < 2,6 of een ASDAS-CRP < 1,3. Bij PsA wordt de remissie beoordeeld door de reumatoloog of *physician assistant* (PA) op basis van het klinisch beeld en klachten van de patiënt. Een dalspiegel van minstens 5 mg/L wordt als adequaat beschouwd [3].

Voor analyse werd gebruik gemaakt van IBM SPSS Statistics, versie 22.0. Voor categorische data werd de frequentieverdeling bepaald, voor continue variabelen werd de mediaan met interkwartielafstand (IQR) of gemiddelde met standaarddeviatie (SD) weergegeven, afhankelijk van skewness en kurtosis. De associatie tussen ADA-spiegel en het optreden van remissie werd

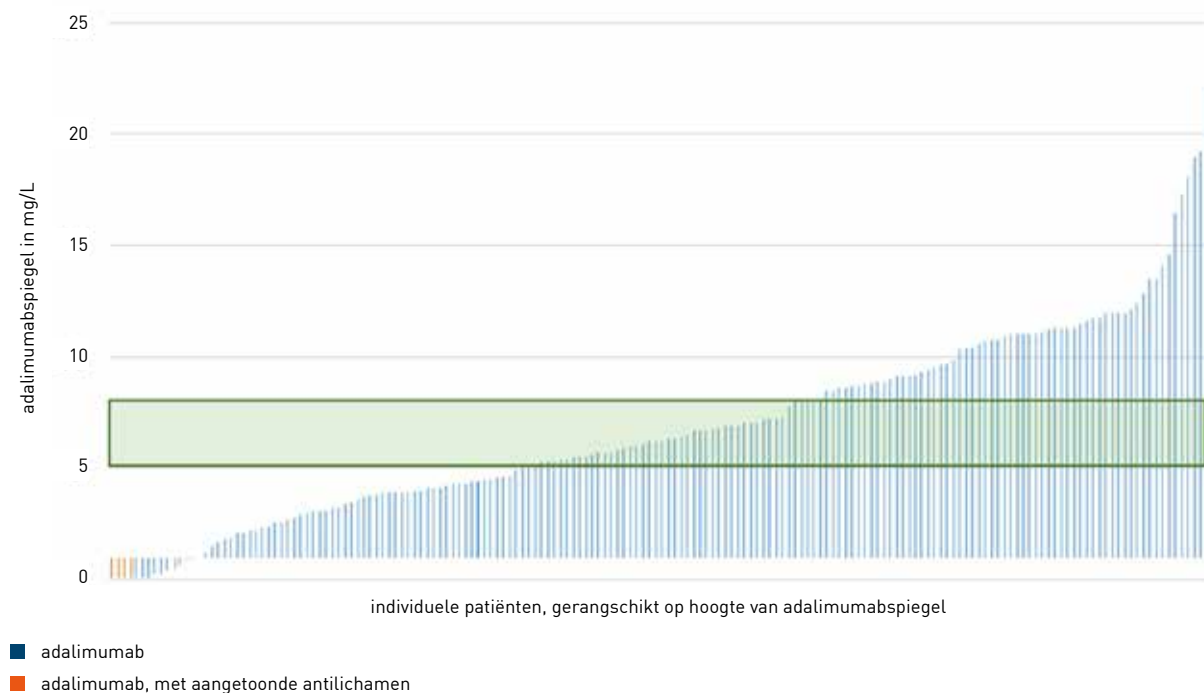
middels logistische regressie onderzocht, evenals de identificatie van *confounders*. Indien de *odds ratio* (OR) van de primaire analyse 10% of meer veranderde, werden variabelen als *confounder* toegevoegd aan de meervoudige regressieanalysemethode. Een P-waarde van < 0,05 werd als statistisch significant beschouwd. *Receiver-operator characteristics* (ROC)-analyse werd gebruikt om sensitiviteit en specificiteit te bepalen.

Resultaten

De patiëntkarakteristieken van de onderzochte populatie worden weergegeven in tabel 1. Tijdens de inclusieperiode hadden 217 reumatologische patiënten die ADA-therapie krijgen een poliafspraak bij het reumacentrum. In totaal werden 174 patiënten geïncludeerd. Tien patiënten bleken tussentijds gestopt te zijn met de behandeling, 14 patiënten hadden geen bloed laten afnemen en bij 19 patiënten werd de ziekteactiviteit onvoldoende of in zijn geheel niet geregistreerd.

De ADA-spiegel varieerde van < 0,1 mg/L tot 22,0 mg/L (figuur 1). De gemiddelde ADA-spiegel van de populatie was 6,8 mg/L (SD = 4,2). Bij 14 patiënten (8,0%) was de spiegel < 1 mg/L en werd ATA bepaald. 5 van deze patiënten (2,9%, geëxtrapoleerd naar de hele populatie) ontwikkelde ATA.

Patiënten met een inadequate ADA-spiegel hadden een

Figuur 1 Adalimumabspiegels van de onderzoekspopulatie

Adalimumabspiegels van de individuele patiënten uit de hele onderzoekspopulatie, gerangschikt op hoogte van adalimumabspiegel (mg/L). Groen omliggende balk geeft referentiewaarden van standaardtherapie van adalimumab op basis van literatuur weer [5 - 8 mg/L [3]].

significant grotere kans op actieve ziekte (OR = 2,8 met 95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] = 1,47 - 5,37 en $P = 0,002$). De gemiddelde ADA-spiegel bij remissie bedroeg 7,6 mg/L (SD = 4,2) en 5,1 mg/L (SD = 3,8) bij actieve ziekte (figuur 2). Logistische regressie toonde aan dat de kans op remissie 18% stijgt indien de ADA-spiegel met 1 mg/L stijgt (OR = 1,18 met 95%-BI = 1,08 - 1,29 en $P < 0,001$).

De gevonden ROC-curve had een *area under the curve* (AUC) van 0,67 ($P < 0,001$). Voor het vooraf gedefinieerde afkappunt van 5 mg/L was de sensitiviteit 70,2% en de specificiteit 55,0%.

Patiënten met immunosuppressiva als comedicatie hadden een significant grotere kans op een adequate ADA-dalspiegel ($P = 0,022$). Een hoog BMI was geassocieerd met een inadequate ADA-spiegel ($P = 0,025$), net als een langere toedieningsfrequentie (> 14 dagen, $P = 0,003$). Geslacht, leeftijd of duur van het ADA-gebruik hadden geen significante invloed op het behalen van een adequate dalspiegel. Na correctie voor *confounding* blijft de relatie tussen ADA-spiegel en remissie in stand.

De gemiddelde ADA-spiegel was 6,5 mg/L (SD = 4,2) bij RA-patiënten, 6,4 mg/L (SD = 4,4) bij SpA-patiënten en 7,6 mg/L (SD = 4,0) bij PsA-patiënten. De mediaan van de DAS28 was 2,1 (IQR = 1,4 - 2,8) en de gemiddelde ASDAS 1,65 (SD = 1). Van alle RA-patiënten was 66%

in remissie, voor SpA was het remissiepercentage 42% en voor PsA 92%.

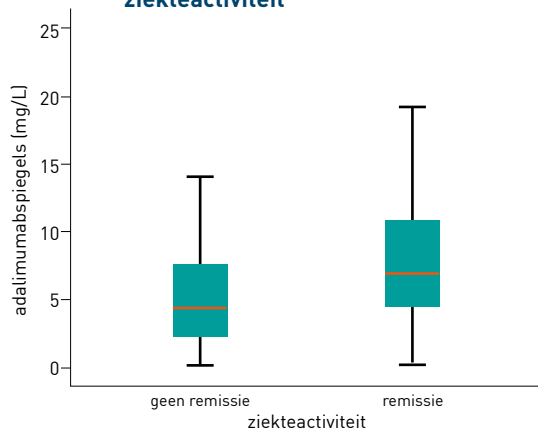
Beschouwing

TDM van ADA bij reumatologische patiënten liet grote interindividuele verschillen zien in ADA-dalspiegels. In totaal hadden 65 patiënten (37%) een inadequate dalspiegel (< 5 mg/L), hetgeen ook significant geassocieerd was met actieve ziekte.

In de praktijk zijn de DAS28 en ASDAS pas klinisch relevant verhoogd indien er sprake is van een matige of ernstige ziekteactiviteit; bij een DAS28 $> 3,2$ en een ASDAS $> 2,1$. Ook als deze afkapwaarden worden gebruikt voor de associatie tussen de ADA-spiegel en ziekteactiviteit, blijft de significante relatie in stand ($P < 0,001$).

De AUC van 0,67 van de gevonden ROC-curve resulteert in een matige sensitiviteit en specificiteit. Deze bedroegen respectievelijk 70,2% en 55,0% voor een ADA-spiegel afkapwaarde van 5 mg/L. De lage specificiteit geeft een kans op valspositieve uitslagen, de hogere sensitiviteit geeft aan dat de kans op terecht negatieve uitslagen groot is. Pouw *et al.* liet een ROC-curve zien met vergelijkbare AUC (0,70), waarbij voor een afkapwaarde van 5 mg/L een sensitiviteit van 91% en specificiteit van 43% werd gevonden [3]. De studie van Rosas en collega's liet een ROC-curve zien van betere kwaliteit (AUC = 0,80)

Figuur 2 Adalimumabspiegel uitgezet tegen ziekteactiviteit



De gemiddelde adalimumabspiegel van patiënten met actieve ziekte ten opzichte van de patiëntengroep die remissie heeft bereikt.

Horizontale middenlijn in boxplots geeft mediaan weer.

met een optimale afkapwaarde van 4,3 mg/L voor lage ziekteactiviteit (sensitiviteit 88%, specificiteit 60%) [4].

Bij patiënten die gelijktijdig immunosuppressiva gebruikten werden significant hogere ADA-spiegels gevonden. Door het immunosuppressieve effect ontstaat minder snel ATA, bovendien is de effectiviteit van een combinatiebehandeling significant beter. Dit effect is vooral beschreven voor patiënten met RA en gebruik van methotrexaat [3,9,10].

Een vaste ADA-dosering resulteert in onderdosering en (te) lage spiegels bij obese patiënten [11]. Dit wordt bevestigd door de resultaten van onze studie: patiënten met een hoge BMI hadden een significant lagere ADA-spiegel. Daarnaast werd een significant lagere ADA-spiegel gevonden bij een toedieningsfrequentie van > 14 dagen,

hetgeen goed verklaarbaar is bij een geneesmiddel met een halfwaardetijd van circa twee weken [12].

Antilichamvorming, bij 2,9% van de patiënten in deze studie, was lager dan de 17-30% gevonden in andere studies waarbij patiënten vanaf het begin van de behandeling zijn gevolgd [1,2,5,6,7]. ATA ontwikkelt zich vaak in de eerste maanden van behandeling en in sommige patiënten slechts tijdelijk [2,13]. Patiënten die niet of onvoldoende reageren op de behandeling switchen meestal binnen drie maanden naar een ander geneesmiddel. Bij studies waarbij patiënten minimaal drie maanden onder behandeling waren werden vergelijkbare percentages gevonden, zoals 7% in de studie van Rosas *et al.* [4].

Daarnaast is in deze studie gekozen om alleen ATA te meten bij patiënten met een ADA-spiegel van < 1mg/L (cascadeprincipe) in plaats van bij alle patiënten. Hogere ADA-spiegels kunnen de ATA-bepaling verstoren, wat tot valspositieve bevindingen kan leiden. Bovendien is ATA alleen bij lage ADA-spiegels klinisch relevant [13].

Methodologisch gezien heeft het beperkingen om te meten in een ingestelde reguliere populatie in plaats van een net op ADA ingesteld cohort onder gestandaardiseerde omstandigheden. Anderzijds is een reguliere populatie het meest relevant voor de praktijk. In dit onderzoek wordt, net als in de praktijk, gebruik gemaakt van de klinische beoordeling van de reumatoloog of PA voor de ziekteactiviteit van PsA-patiënten, dit wordt gedaan vanwege het ontbreken van een gevalideerde ziekteactiviteitscore.

Dit onderzoek liet zien dat de ADA-spiegel significant geassocieerd is met het optreden van remissie in een reguliere populatie met reumatologische patiënten. De TDM van ADA heeft de potentie de behandeling van reumatologische aandoeningen met ADA te individualiseren en vervolgonderzoek is nodig om te bepalen of het deze kostbare therapie kosteneffectiever kan maken. ■

Zie voor literatuurreferenties: npfo.nl.