

Therapeutic drug monitoring van adalimumab bij patiënten met inflammatoire darmziekten

W. van 't Geloof ^{a*}, P.J. Boekema ^b, L.P.L. Gilissen ^c,
M.A.C. Broeren ^d en L.J.J. Derijks ^a

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

^b Afdeling Maag-, darm-, leverziekten, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven.

^c Afdeling Maag-, darm-, leverziekten, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven.

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

* Correspondentie: wvantgeloof@elkerliek.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van W. van 't Geloof.

Citeer als: Van 't Geloof W, Boekema PJ, Gilissen LPL, Broeren MAC, Derijks LJJ. *Therapeutic drug monitoring van adalimumab bij patiënten met inflammatoire darmziekten*. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1692.

Kernpunten

- Dalspiegelbepaling van adalimumab in een reeds ingestelde populatie met inflammatoire darmziekten laat een grote variabiliteit aan spiegels zien.
- Patiënten met een adalimumabspiegel ≤ 5 mg/L hebben vaker actieve ziekte dan patiënten met een adalimumabspiegel > 5 mg/L, maar dit was niet statistisch significant.
- Therapeutic drug monitoring van adalimumab en objectivering van de ziekteactiviteit dragen bij aan optimalisering van deze therapie.

Inleiding

Adalimumab is effectief gebleken bij de behandeling van matig tot ernstige ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU) [1,2]. Ondanks het hoge succespercentage komt of blijft een deel van de patiënten niet in remissie na behandeling met adalimumab. Dit hangt mogelijk samen met het niet bereiken van een adequate dalspiegel, welke is geassocieerd met klinische en endoscopische remissie [3,4]. De vorming van antilichamen tegen adalimumab (ATA) is grotendeels verantwoordelijk voor het niet bereiken van een adequate dalspiegel. Daarnaast zijn ATA's geassocieerd met kortere responsduur en het uitblijven van een respons [4,5].

Hoewel in de literatuur gepleit wordt voor *therapeutic drug monitoring* (TDM) van adalimumab, wordt dit nog niet standaard uitgevoerd in de klinische praktijk en

ABSTRACT

Therapeutic drug monitoring of adalimumab in inflammatory bowel disease patients

OBJECTIVE

Adalimumab (ADA) trough levels correlate with clinical remission. Despite suggestions that therapeutic drug monitoring of ADA can optimize treatment in this population, it is not yet implemented in clinical practice. This study was conducted to provide more insight in ADA trough levels and antibodies to adalimumab (ATA) in an inflammatory bowel disease (IBD) population already treated with adalimumab.

DESIGN

We carried out a prospective cohort study in IBD outpatients already treated with adalimumab.

METHODS

Patient demographics were collected from the electronic hospital information system. Blood was drawn for determination of ADA trough levels and ATAs. Disease activity indices for Crohn's disease and ulcerative colitis and quality of life scores were obtained by a questionnaire.

RESULTS

A total of 92 patients was included. ADA levels varied from < 0.1 to 20.2 mg/L. Mean ADA level was 7.7 mg/L (SD = 4.5), 4 patients developed ATAs. ADA levels ≤ 5 mg/L were demonstrated in 27 patients (29%). The ADA level was not significantly associated with remission ($P = 0.391$). Quality of life score correlated with ADA level ($P = 0.031$).

CONCLUSION

Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease outpatients revealed large interindividual differences in adalimumab trough levels. These levels were subtherapeutic in nearly a third of patients. We think, despite no significant correlation was found between adalimumab trough level and disease activity, therapeutic drug monitoring has the potential to individualize treatment in inflammatory bowel disease patients using adalimumab.

bestaat er geen consensus over hoe en wanneer dit uit te voeren. Vast staat dat zowel de adalimumabspiegel alsook de antilichamen inzicht geven in de effectiviteit van de therapie en het mogelijk maken de therapie op individueel niveau te optimaliseren [4,5]. De therapeutische opties voor IBD-patiënten die falen op anti-TNF-therapie zijn beperkt, daarom is het van belang deze middelen zo optimaal mogelijk in te zetten.

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken

Leeftijd in jaren (gemiddelde, SD)	44 (15)
Geslacht (n,%)	
• man	45 (49%)
• vrouw	47 (51%)
Indicatie (n, %)	
• ziekte van Crohn	68 (74%)
• colitis ulcerosa	24 (26%)
Behandelcentrum	
• Máxima Medisch Centrum	67 (73%)
• Catharina Ziekenhuis	25 (27%)
Body mass index (mediaan, IQR)	23,1 (4)
Doseerinterval (n, %)	
• < 14 dagen	6 (7%)
• 14 dagen	83 (90%)
• > 14 dagen	3 (3%)
Duur van therapie in maanden (gemiddelde, SD)	42 (30)
Immunosuppressieve comedicatie (n, %)	
• niet in gebruik	40 (44%)
• in gebruik:	52 (56%)
- thiopurines	46 (50%)
- 5-aminosalicylaten	9 (10%)
- corticosteroiden	8 (9%)
Anti-TNF-naïef (n, %)	
• ja	63 (68%)
• nee	29 (32%)

SD: standaarddeviatie, IQR: interkwartielafstand.

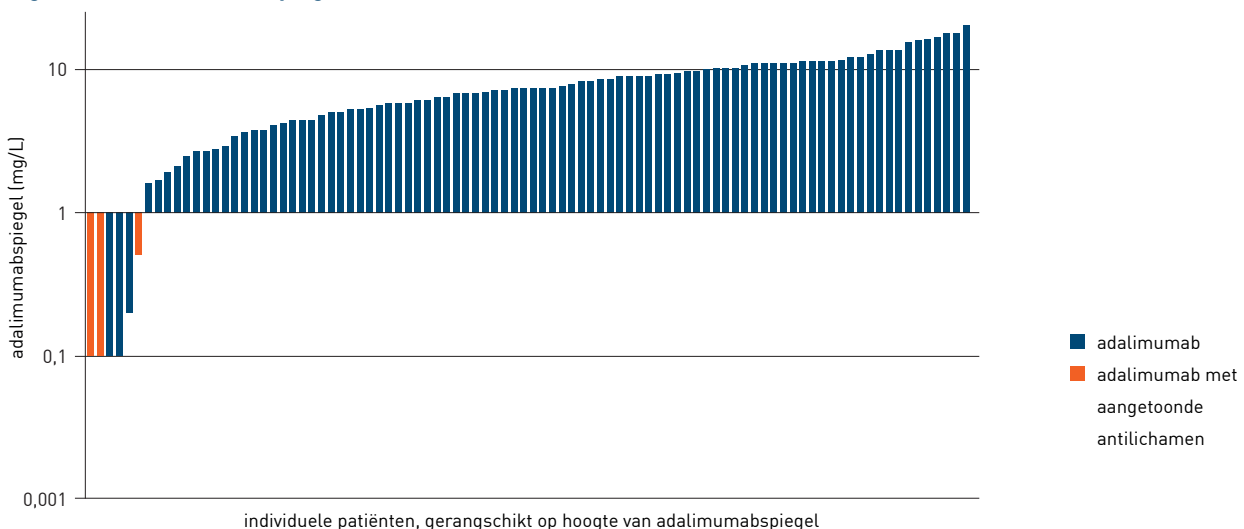
Het doel van deze prospectieve observationele cohortstudie is het onderzoeken van de correlatie tussen ADA-dalsspiegels en klinische remissie bij een doorsnee IBD-populatie van twee topklinische ziekenhuizen.

Methoden

Volwassen patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa die een onderhoudsbehandeling met adalimumab ondergaan in het Máxima Medisch Centrum (MMC) te Veldhoven/Eindhoven of het Catharina Ziekenhuis, Eindhoven (CZE) werden geïncludeerd.

Het onderzoek werd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie als niet-WMO-plichtig beschouwd. Uit bloed, afgenomen zoals voor een regulier polibezoek, werden onder andere kreatinine, Hb/Ht, CRP/bezinking, ADA-dalsspiegel (maximaal 3 dagen voor de gift) en ATA's (indien ADA-spiegel < 1 mg/L) bepaald. De klinisch-chemische bepalingen werden uitgevoerd in het centrum waar de patiënt onder behandeling was. Voor de ADA-spiegel en ATA's werd gebruik gemaakt van een gevalideerde ELISA-methode (apDia) in het klinisch laboratorium van het MMC. Patiënten werd gevraagd in de week vóór de bloedafname een korte vragenlijst in te vullen met zes vragen, voor het opbouwen van de ziekteactiviteitscore. Patiëntkarakteristieken, comedicatie en doseerregime werden verkregen via het EPD (HiX, EZIS, Chipsoft).

Voor ZvC-patiënten werd een Crohn's Disease Activity Index (CDAI) berekend [6]. Voor UC-patiënten werd een Truelove Witt's Disease Activity Index (TWDAI) berekend [7]. Remissie werd hierbij gedefinieerd als een CDAI < 150 of een TWDAI < 7. Een ADA-dalsspiegel > 5 mg/L werd als adequaat beschouwd [8,9].

Figuur 1 Adalimumabspiegels

Antilichamen zijn gemeten bij de adalimumabspiegels < 1 mg/L.

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. De associatie tussen ADA-spiegel en het optreden van remissie werd middels logistische regressie onderzocht, evenals de identificatie van confounders. Een P-waarde van $< 0,05$ werd als statistisch significant beschouwd.

Resultaten

Op het moment van inclusie gebruikten 132 patiënten in het CZE en MMC het geneesmiddel adalimumab voor ZvC of UC. In totaal werden 92 patiënten geïncludeerd. 31 patiënten hadden geen bloed laten afnemen en/of geen vragenlijst ingeleverd, drie patiënten waren recent gestart en zes patiënten bleken tussentijds gestopt te zijn met de behandeling. De patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in Tabel 1.

Figuur 1 geeft de spreiding van de ADA-spiegels weer, waarbij elke staaf één patiënt representeert. De spiegels varieerden van niet aantoonbaar ($< 0,1$ mg/mL) tot 20,2 mg/mL. De gemiddelde ADA-spiegel was 7,7 mg/L (standaarddeviatie [SD] = 4,5). Bij 6 patiënten (6,5%) was de spiegel < 1 mg/L en werden ATA's bepaald, waarvan er bij drie patiënten (3,3% van totale aantal) ATA's werden aangetoond.

De gemiddelde ADA-spiegel bedroeg 7,9 mg/L (SD = 4,3) bij patiënten in remissie en 7,5 mg/L (SD = 4,7) bij actieve ziekte (figuur 2). Van de 27 patiënten met een niet adequate ADA-spiegel (≤ 5 mg/L), waren 13 patiënten (48%) niet in remissie.

Patiënten met een niet adequate ADA-spiegel hadden vaker actieve ziekte, maar dit was niet statistisch significant: odds ratio [OR] = 1,49 (95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] = 0,6 tot 3,67; $P = 0,391$). Een hoge leeftijd bleek geassocieerd met het uitblijven van remissie ($P = 0,023$). Na correctie voor confounding bleef de relatie tussen ADA-spiegel en remissie niet significant: OR = 1,31 (95%-BI = 0,6-3,5; $P = 0,467$).

Bij analyse per individueel behandelcentrum, bleef het effect van de ADA-spiegel op de remissiestatus eveneens bestaan: OR = 2,96 (95%-BI = 0,97-9,02; $P = 0,057$) voor het centrum met de meeste patiënten, waar tevens nog geen TDM werd toegepast. Bij het andere behandelcentrum was het effect omgekeerd: OR = 0,286 (95%-BI = 0,05-1,82; $P = 0,185$). Het gebruik van immunosuppressiva, corticosteroiden of 5-aminosalicylaten was niet geassocieerd met remissie.

De getoetste patiëntkenmerken zoals geslacht, leeftijd, *body mass index*, doseerinterval ADA, therapieduur of eerdere anti-TNF-therapie hadden geen van allen een significante invloed op het behalen van een adequate ADA-spiegel. De ADA-spiegel was niet significant verschillend tussen de verschillende seksen ($P = 0,412$) of

indicaties ($P = 0,774$). Evenmin beïnvloedde gebruik van corticosteroiden of 5-aminosalicylaten de ADA-spiegel. Immunosuppressivagebruikers hadden vaker een adequate ADA-spiegel: OR = 2,11 (95%-BI = 0,84 tot 5,30; $P = 0,112$), maar dit was niet statistisch significant.

De ADA-spiegel bleek net niet significant voorspellend voor de VAS-score voor kwaliteit van leven (correlatiecoëfficiënt = 0,204; $P = 0,051$). Patiënten met een adequate ADA-spiegel hadden een significant hogere kwaliteit van leven dan patiënten die geen adequate ADA-spiegel hadden; VAS-score = 7,5 (SD = 1,8) ten opzichte van 6,7 (SD = 1,6; en $P = 0,031$ voor beide).

Beschouwing

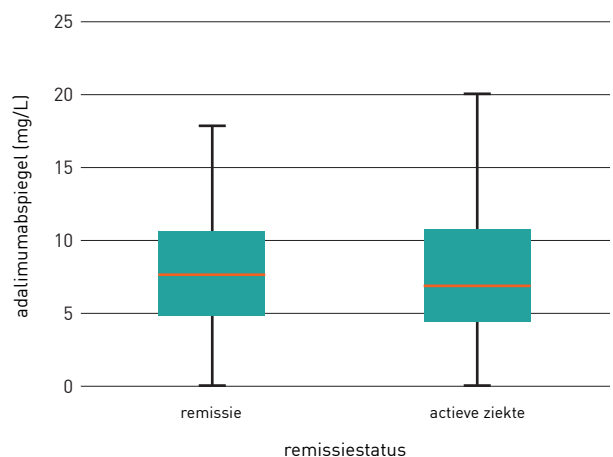
Remissie

De gemeten ADA-spiegels vertoonden grote inter-individuele variabiliteit binnen onze IBD-populatie. In onze studiepopulatie was de ADA-spiegel niet significant geassocieerd met de remissiestatus bij het hanteren van een afkapwaarde van 5 mg/L. In andere studies van gelijke grootte werd wel een significante associatie gevonden.

Verschillen in de literatuur met betrekking tot ADA-spiegels en remissiestatus kunnen deels verklaard worden door verschil in onderzoeksopzet. Zo werden in verschillende studies andere afkapwaarden voor de ADA-spiegels aangehouden [3,4].

Veel onderzoeken includeerden recent ingestelde ADA-patiënten, waarin ook nog primaire *non-responders* zitten en waarbij nog geen TDM is toegepast. In dit onderzoek is uitgegaan van een enigszins geselecteerde populatie die reeds is ingesteld op ADA. De duur van ADA-therapie varieerde sterk (3-110 maanden) en de toedienfrequentie kon in deze tijd aangepast zijn. Bij één van de centra

Figuur 2 Adalimumabspiegel uitgezet tegen remissiestatus



Horizontale middenlijn in boxplots geeft de mediaan weer.

werd reeds reactief TDM van adalimumab toegepast, waarbij de relatie tussen de spiegel en remissie mogelijk is afgezwakt door aanpassingen van de therapie naar aanleiding van TDM. Gezien de lage statistische power van deze subgroepanalyse, kan dit resultaat slechts beschouwd worden als hypothesevormend.

Dalspiegel en antilichamen

ATA's zorgen voor een snellere klaring en een verminderde effectiviteit van adalimumab door neutraliserende antilichamen, met als gevolg een grotere kans op therapiefalen [10]. Het percentage patiënten met ATA's in onze populatie was 3,3%. In de literatuur worden percentages voor antilichaamvorming beschreven van 0,4-32% [1,5,10-13]. Verschillen in het voorkomen van ATA's zijn te wijten aan het geselecteerde cohort, het gebruik van immunosuppressieve comedicaatie, doseerinterval en keerdosering alsook het gebruikte assay [12].

Studies waarbij de ADA-spiegel en ATA's vroeg in de behandeling zijn gemeten [11], rapporteren een hoger percentage ATA's dan studies waarbij later in de behandeling wordt gemeten, aangezien ATA's zich vaak ontwikkelen in de eerste maanden van de behandeling [1,13,14].

In deze studie is ervoor gekozen alleen ATA's te meten bij patiënten met een ADA-spiegel < 1 mg/L (cascadeprincipe) in plaats van bij alle patiënten. Hogere ADA-spiegels kunnen de ATA-bepaling verstoren, wat tot vals-positieve uitslagen kan leiden [15]. Bovendien wordt de relatie tussen ATA's en ziekteactiviteit met name gemedieerd door de ADA-spiegel zelf [4].

Conclusie

Dit onderzoek laat zien dat de interindividuele verschillen in adalimumabspiegels in onze populatie groot zijn en dat een aanzienlijke groep IBD-patiënten die wordt behandeld met adalimumab een suboptimale ADA-spiegel heeft. Er werd geen significante correlatie gevonden tussen een adequate dalspiegel en de remissiestatus.

TDM van adalimumab heeft de potentie de behandeling van IBD met adalimumab te individualiseren en daarmee deze kostbare therapie optimaal in te zetten. Vervolgstudies zullen moeten uitwijzen welke strategie hiertoe het meest (kosten)effectief is. ■

Zie voor literatuurreferenties: npfo.nl.