

Vedolizumab dalspiegels na subcutane toediening bij patiënten met inflammatoire darmziekten

M.G.M. Heijnen^{a*}, T.S. Straatmijer^b, M. Duijvestein^c,
L.L.G. Šebek^d, A.E. Van der Meulen-de Jong^{e†},
E.C. Vasbinder^{d†} en Dutch Initiative on Crohn and Colitis^f

^a AIOS Ziekenhuisfarmacie, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam.

^b Promovendus, Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry.

^c MDL-arts, Radboudumc, Nijmegen.

^d Ziekenhuisapotheker, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam.

^e MDL-arts, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

^f Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden: Jeroen Maljaars; Universitair Medisch Centrum Utrecht: Fiona van Schaik en Bas Oldenburg; Medisch Centrum Leeuwarden: Greetje Tack; Universitair Medisch Centrum Groningen: Marijn Visschedijk en Gerard Dijkstra; Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam: Jeroen Jansen.

† Beide auteurs hebben een gelijke bijdrage geleverd bij het tot stand komen van dit artikel.

* Correspondentie: maartje_heijnen@hotmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Heijnen MGM, Straatmijer TS, Duijvestein M, Šebek LLG, Van der Meulen-de Jong AE, Vasbinder EC, Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Vedolizumab dalspiegels na subcutane toediening bij patiënten met inflammatoire darmziekten. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2023;8:a1766.

KERNPUNTEN

- Recent is een subcutane (s.c.) formulering van vedolizumab geregistreerd voor de behandeling van inflammatoire darmaandoeningen. Tot op heden is er weinig bekend over (streef) dalspiegels tijdens de behandeling met vedolizumab s.c.
- De gemiddelde dalspiegel tijdens behandeling met vedolizumab s.c. was 34,4 mg/L (standaarddeviatie 12,9), afgenomen 13 weken (interkwartielafstand 11-20) na de eerste injectie.
- Voor patiënten die overstapten van intraveneuze naar subcutane therapie steeg de spiegel van 20,5 mg/L naar 35,2 mg/L ($P < 0,001$).

INLEIDING

Vedolizumab (VDZ) is geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstige colitis ulcerosa (CU) en ziekte van Crohn (ZvC), de twee *inflammatory bowel diseases* (IBD). In 2014 werd VDZ (Entyvio) voor intraveneuze (i.v.) toediening geregistreerd en sinds april 2020 is een subcutane (s.c.) vorm beschikbaar [1]. Doseerschema's van VDZ i.v. en s.c. zijn weergegeven in tabel 1.

Er bestaat een relatie tussen de VDZ-bloedspiegel na i.v. toediening en klinische en/of endoscopische uitkomsten bij IBD [2-5]. In de literatuur worden suggesties gedaan voor het therapeutisch venster van VDZ na i.v. toediening, afhankelijk van hoe effectiviteit is gedefinieerd [3,6-9]. Tijdens inductie wordt een minimale VDZ-dalspiegel van 20 tot 37 mg/L gesuggereerd [3,6,7] en tijdens onderhoudsbehandeling worden minimale dalspiegels van 10 tot 14,8 mg/L beschreven voor effectiviteit. Gegevens over VDZ-dalspiegels na s.c. toediening zijn te vinden in de registratiestudies, VISIBLE 1 en 2. Hier werden mediane dalspiegels van 39,8 mg/L (CU) en 30,2 mg/L (ZvC) gevonden tijdens *steady state* [10, 11].

De onderzoekspopulatie was geen goede afspiegeling van de Nederlandse IBD-populatie in de dagelijkse praktijk: zo was van de geïncludeerde patiënten 55,6% (VISIBLE 1) respectievelijk 42,6% (VISIBLE 2) niet eerder behandeld met TNF- α -remmers. In de Nederlandse IBD-populatie zijn patiënten veelal al behandeld met een of twee TNF- α -remmers en in sommige gevallen daarna met ustekinumab of tofacitinib voordat vedolizumab wordt gestart. Recent zijn twee onderzoeken gepubliceerd die een stijging van de VDZ-spiegel beschrijven bij switchen van i.v. naar s.c. (van 10 naar 22,7 mg/L in week 12 [12] en van 8,1 naar 19 mg/L in week 26 [13]). Er zijn geen studies die referentiewaarden voor VDZ s.c. beschrijven.

ABSTRACT

Vedolizumab trough levels during subcutaneous vedolizumab treatment in patients with inflammatory bowel diseases

Background

A new subcutaneous (SC) formulation of vedolizumab (VDZ) has become available for the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD) since April 2020. An exposure-response relationship has been described for intravenous (IV) VDZ. However, little is known about VDZ serum levels during SC treatment.

Objective and design

In this observational cohort study, we aimed to assess trough levels during SC VDZ therapy in IBD patients. Secondary, we analysed predictors for VDZ trough levels and examined the relationship between VDZ trough levels and disease activity.

Methods

IBD patients initiating SC VDZ treatment were included in our nationwide, real-world Initiative on Crohn and Colitis (ICC) registry. The primary outcome was the VDZ trough level. Secondary, we assessed predictors for VDZ levels using linear regression analysis and performed Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis to determine concentration thresholds for prediction of corticosteroid free clinical remission at week 12.

Results

We included 56 patients, 24 with Crohn's disease (CD) and 32 with ulcerative colitis (UC). 44 patients were switched from VDZ IV to SC and 12 VDZ naïve patients started with VDZ SC after induction with VDZ IV. Mean VDZ trough levels were 34.4 mg/L (standard deviation 12.9) after 13 weeks (interquartile range 11-20) of SC therapy. Mean VDZ levels increased statistically significantly from 20.5 mg/L to 35.2 mg/L ($P < 0.001$) for patients switching from IV to SC. Biochemical remission at baseline, higher VDZ levels during IV therapy and VDZ measurement by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) were associated with higher VDZ levels during SC therapy. Active smoking and prior use of > 1 biologic or tofacitinib were associated with lower VDZ levels during SC therapy. A VDZ level of ≥ 34.5 mg/L at week 13 was 60.0% sensitive, 75.0% specific with a 85.7% positive predictive value and 42.9% negative predictive value for corticosteroid free clinical remission at week 13.

Conclusion

Mean VDZ trough levels during SC therapy were 34.4 mg/L. VDZ levels were statistically significant higher during SC therapy than during IV therapy.

Het primaire doel van dit onderzoek was het beschrijven van VDZ-dalspiegels na ten minste vier s.c. injecties in een populatie IBD-patiënten uit de dagelijkse praktijk. Secundair doel was te bepalen welke covariabelen zijn geassocieerd met VDZ-spiegels bij s.c. gebruik en om de associatie te beschrijven tussen deze spiegels en de corticosteroïd-vrije klinische remissie (CVKR) op moment van spiegelafname.

METHODEN

In dit observationele cohortonderzoek werden patiënten die tussen juni 2020 en juni 2022 zijn geïncludeerd in de VDZ s.c. *case series* van de Initiative on Crohn and Colitis (ICC) *registry* gescreend voor inclusie. De ICC *registry* betreft een prospectieve dataverzameling van IBD-patiënten ≥ 18 jaar die starten met een biological of *small molecule*. Op vaste momenten worden gegevens vastgelegd over onder andere medicatiegebruik en ziekteactiviteit. Acht academische en elf perifere ziekenhuizen in Nederland nemen deel aan één of meerdere ICC *registries*. Patiënten voor de huidige studie werden geïncludeerd indien een dalspiegel was geprikt na minstens vier s.c. injecties VDZ. Voor opvallend hoge waarden werd in patiëntendossiers geverifieerd of sprake was van een dalspiegel.

Patiënten die switchten van i.v. naar s.c. werden behandeld met 108 mg s.c. iedere twee weken, waarbij de eerste injectie werd gegeven op het moment van het eerstvolgende infuus. Patiënten die niet eerder waren behandeld met VDZ i.v. kregen een inductieschema met 300 mg i.v. in week 0, 2 en zo nodig een extra gift in week 6. De eerste injectie werd gegeven op het moment van de volgende geplande infusie en daarna iedere twee weken.

CVKR was gedefinieerd als een *Harvey Bradshaw Index* (HBI)-score ≤ 4 voor ZvC of een *Short Clinical Colitis Activity Index* (SCCAI)-score ≤ 2 voor CU, zonder gebruik van lokale of systemische corticosteroïden. Biochemische remissie (BR) was gedefinieerd als een serum C-reactief proteïne ≤ 5 mg/L, met een fecaal calprotectine ≤ 250 μ g/g indien beschikbaar.

De volgende covariabelen zijn onderzocht als voorspelers voor de s.c. VDZ-spiegels: type IBD, leeftijd, gewicht, geslacht, ziekte duur, ziektelocatie en gedrag volgens de Montreal-classificatie, eerdere darmresecties, rookgedrag,

TABEL 1 DOSEERSHEMA'S VDZ I.V. EN S.C.

toedienweg	dosering tijdens inductie	dosering tijdens onderhoud
i.v.	week 0, 2, 6: 300 mg i.v. week 0, 2, 6, 10*: 300 mg i.v.	300 mg iedere 4 tot 8 weken
s.c., switch van i.v.	n.v.t.	102 mg iedere 2 weken, eerste s.c. gift op moment van geplande volgende infusie
s.c., starter s.c.	week 0, 2: 300 mg i.v. week 0, 2, 6: 300 mg i.v.	102 mg iedere 2 weken, eerste s.c. gift op moment van geplande volgende infusie

* Volgens registratietekst alleen bij de ziekte van Crohn zo nodig een extra gift op week 10.

Vdz: vedolizumab, i.v.: intraveneus, s.c.: subcutaan, n.v.t.: niet van toepassing.

klinische ziekteactiviteit, BR, CVKR, gebruik van corticosteroiden, eerder gebruik > 1 biological of tofacitinib, verkort doseerinterval VDZ i.v. (< 8 weken), VDZ-dalspiegel tijdens i.v. behandeling en gebruikte analysemethode voor VDZ-spiegels (*enzyme linked immunosorbent assay* [ELISA] of *liquid chromatography-tandem mass spectrometry* [LC-MS/MS]).

Univariabele lineaire regressieanalyse werd gebruikt voor het identificeren van covariabelen met een *borderline* associatie met de s.c. VDZ-spiegel. Variabelen met een P-waarde < 0,1 in het univariabele model werden geanalyseerd met multivariabele analyse volgens *forward stepwise inclusion*. Een variabele werd in het uiteindelijke model geïnccludeerd, als toevoeging de determinatiecoëfficiënt (R^2) met > 10% veranderde.

De optimale afkapwaarde voor VDZ-spiegels als voorspeller van ziekteactiviteit werd bepaald met behulp van een *Receiver Operating Characteristic* (ROC)-curve.

Continue variabelen zijn gepresenteerd als gemiddelden met standaarddeviatie (SD) of als mediaan met interkwartielafstand (IQR), afhankelijk van de verdeling. Een P-waarde < 0,05 werd als significant beschouwd. Alle analyses zijn uitgevoerd in IBM SPSS statistics for Windows, versie 28.0.0.0. De ICC registry is goedgekeurd door de Medisch-Ethische ToetsingsCommissie van het Radboudumc (4076) en voor deze studie werd een niet-WMO verklaring verkregen van de lokale Adviescommissie wetenschap van het Franciscus Gasthuis & Vlietland.

RESULTATEN

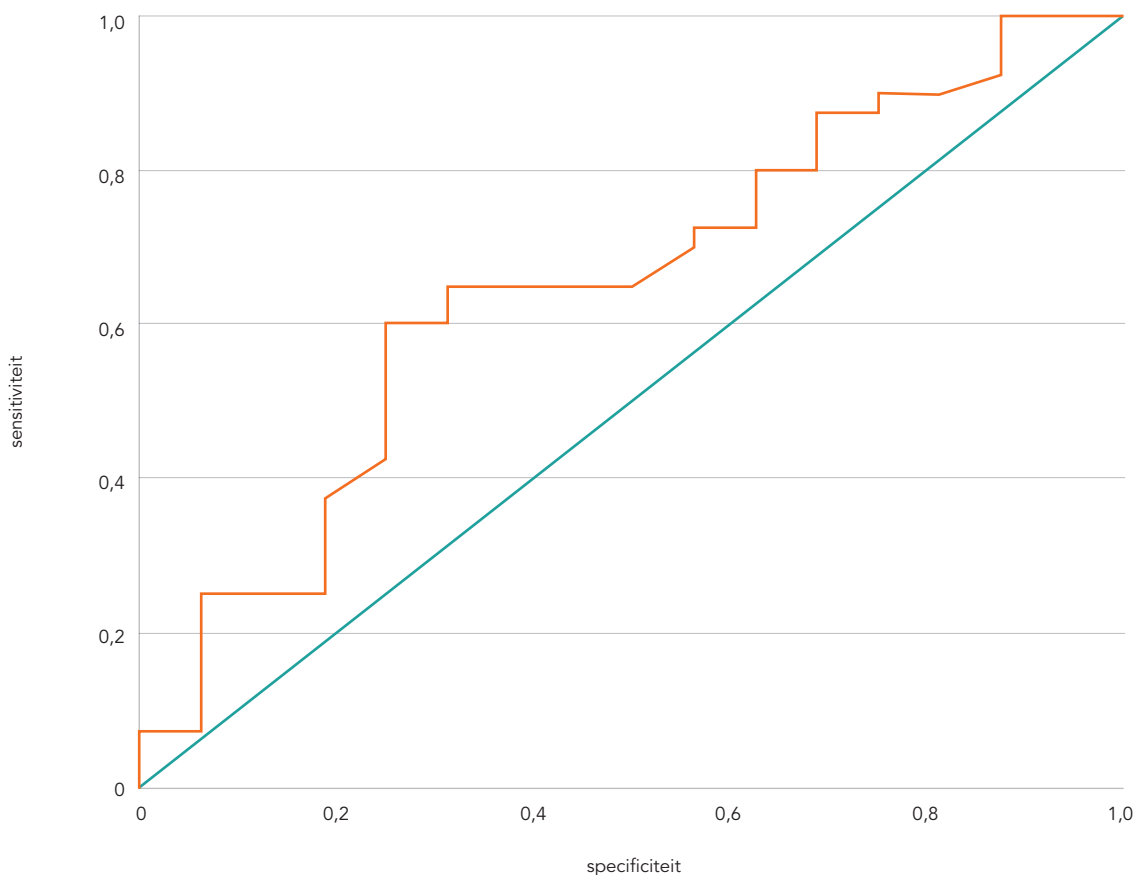
Er namen 111 patiënten deel aan de VDZ s.c. *case series* van de ICC, waarvan 56 (24 ZvC, 32 CU) zijn geïnccludeerd (54 keer geen spiegel bepaald, één keer een spiegel na < 4 injecties) uit tien centra (vijf academisch en vijf perifeer). Patiëntkenmerken zijn weergegeven in tabel 2. Het merendeel van de patiënten (75%) was eerder behandeld met anti-TNF en was bij aanvang in CVKR (70%). 12 patiënten startten direct met VDZ s.c., 44 patiënten switchten van i.v. naar s.c.

De gemiddelde VDZ-dalspiegel na ten minste vier s.c. giften was 34,4 mg/L (SD 12,9). De mediane tijd tussen de eerste injectie en spiegelafname was 13 weken (IQR 11-20). De spiegel bij patiënten met ZvC en CU verschilde niet (35,3 mg/L en 33,8 mg/L; P = 0,674). Voor switchers van i.v. naar s.c. werd een significante stijging van de spiegel gezien, van 20,5 mg/L naar 35,2 mg/L (P < 0,001).

Resultaten van univariabele en multivariabele analyse met mogelijke voorspellers van VDZ-spiegels zijn weergegeven in tabel 3 en 4. BR bij start, hogere spiegels tijdens i.v. therapie en VDZ-bepaling met behulp van LC-MS/MS waren geassocieerd met hogere spiegels tijdens s.c. therapie. Actief roken en eerder gebruik van > 1 biological of tofacitinib waren geassocieerd met lagere VDZ-spiegels tijdens s.c. therapie.

In figuur 1 is de ROC-curve weergegeven, waarin de sensitiviteit en specificiteit van verschillende afkapwaarden en de associatie met CVKR zijn weergegeven.

FIGUUR 1 RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC-CURVE VAN DE SENSITIVITEIT EN SPECIFICITEIT VAN VERSCHILLENDE AFKAPWAARDEN EN DE ASSOCIATIE MET CVKR



CVKR: corticosteroid-vrije klinische remissie.

Een VDZ-spiegel van $\geq 34,5$ mg/L was 60,0% sensitief, 75,0% specifiek met een 85,7% positief voorspellende waarde (PVW) en een 42,9% negatief voorspellende waarde (NVW) voor CVKR.

BESCHOUWING

In dit onderzoek vonden we een gemiddelde dalspiegel van 34,4 mg/L. Voor switchers waren spiegels tijdens s.c. therapie hoger dan tijdens i.v. therapie (35,2 mg/L respectievelijk 20,5 mg/L).

De geobserveerde hogere dalspiegels bij VDZ s.c. gebruik passen bij het kortere doseerinterval met gelijke *area under the curve* (AUC) in combinatie met de eerste orde farmacokinetiek van VDZ.

De dalspiegels bij VDZ s.c. in onze populatie waren hoger dan in twee recent gepubliceerde studies over *therapeutic drug monitoring* van VDZ s.c. Ventress et al. vonden een gemiddelde spiegel van 22,7 mg/L in week 12 en Bergqvist et al. van 19 mg/L in week 26. Ook spiegels tijdens i.v. therapie waren hoger in ons cohort vergeleken met de genoemde studies (20,5 mg/L ten

TABEL 2 PATIËNTKENMERKEN

		ZvC (n = 24)	CU (n = 32)	totaal (n = 56)
leeftijd (jaren)	mediaan (IQR)	45 (32-53)	38 (30-58)	40 (30-56)
geslacht (vrouw)	n (%)	16 (67)	14 (44)	30 (54)
gewicht (kg)	mediaan (IQR)	80 (68-91)	74 (62-89)	76 (65-89)
ziekteduur (jaren)	mediaan (IQR)	11 (7-19)	10 (5-17)	11 (6-17)
actief roken	n (%)	3 (13)	2 (6)	5 (9)
duur VDZ i.v. behandeling voorafgaand aan switch naar s.c., alleen switchers (weken)	mediaan (IQR)	85 (51-145)	139 (58-263)	95 (58-191)
doseerinterval VDZ				
iedere 4 weken	n (%)	1 (4)	2 (6)	3 (5)
iedere 6 weken	n (%)	7 (30)	6 (19)	13 (23)
iedere 8 weken	n (%)	13 (54)	15 (47)	28 (50)
starter VDZ	n (%)	3 (13)	9 (28)	12 (21)
analysemethode				
ELISA	n (%)	15 (27)	24 (43)	39 (70)
LC-MS/MS	n (%)	9 (16)	8 (14)	17 (30)
corticosteroid-vrije klinische remissie	n (%)	16 (67)	23 (72)	39 (70)
biochemische remissie	n (%)	15 (63)	19 (60)	34 (61)
ziekteactiviteit				
SCCAI-score	mediaan (IQR)	-	0 (0-2)	
HBI-score	mediaan (IQR)	3 (1-5)	-	
CRP (mg/L)	mediaan (IQR)	3 (1-6)	2 (1-7)	2 (1-7)
fecaal calprotectine (mg/kg)	mediaan (IQR)	68 (24-179)	71 (12-194)	70 (23-183)
ziektelokalisatie CU*				
proctitis	n (%)	-	3 (9)	
linkszijdige colitis	n (%)	-	12 (38)	
pancolitis	n (%)	-	17 (53)	
ziektelokalisatie ZvC*				
ileum	n (%)	7 (29)	-	
colon	n (%)	8 (33)	-	
ileum + colon	n (%)	9 (38)	-	
bijkomende lokalisatie proximaal van het ileum	n (%)	1 (0)	-	
ziektegedrag ZvC*				
inflammatoir	n (%)	18 (75)	-	
penetrerend	n (%)	2 (8)	-	
stenoserend	n (%)	4 (17)	-	
perianale ziekte ZvC	n (%)	2 (24)	-	
eerdere biological behandeling	n (%)			
anti-TNF	n (%)	20 (83)	22 (70)	42 (75)
ustekinumab	n (%)	5 (21)	2 (6)	7 (13)
darmresecties in voorgeschiedenis	n (%)	12 (50)	0 (0)	12 (21)
comedicatie				
prednisolon	n (%)	0 (0)	5 (16)	5 (9)
budesonide	n (%)	0 (0)	4 (13)	4 (7)
mesalazine	n (%)	0 (0)	10 (31)	10 (18)
immunomodulatoren	n (%)	1 (4)	2 (6)	3 (5)

* Meest ernstig in voorgeschiedenis.

Corticosteroid-vrije klinische remissie was gedefinieerd als een SCCAI ≤ 2 voor CU en een HBI ≤ 4 voor ZvC met geen corticosteroiden als medicatie.

Biochemische remissie was gedefinieerd als een CRP ≤ 5 mg/L en/of een fecaal calprotectine ≤ 250 μ g/g.

ZvC: ziekte van Crohn, CU: colitis ulcerosa, IQR: interkwartielafstand, VDZ: vedolizumab, i.v.: intraveneus, s.c.: subcutaan, ELISA: enzyme linked immunosorbent assay, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, SCCAI: Short Clinical Colitis Activity Index, HBI: Harvey Bradshaw Index, CRP: C-reactief proteïne.

TABEL 3 UNIVARIABELE LINEAIRE REGRESSIEANALYSE MET COVARIABELEN

variabele		univariabele analyse		
	gemiddelde ± SD	β-coëfficiënt	95%-BI	P-waarde
VDZ-dalspiegel tijdens i.v. therapie (mg/L)	n.v.t.	0,24	0,03-0,45	0,03
leeftijd (jaren)	n.v.t.	-0,018	-0,25-0,21	0,88
gewicht (kg)	n.v.t.	-0,06	-0,26-0,14	0,56
ziekteduur (jaren)	n.v.t.	0,03	-0,30-0,36	0,86
HBI-score bij start VDZ s.c.	n.v.t.	-1,41	-4,07-1,25	0,28
SCCAI-score bij start VDZ s.c.	n.v.t.	-1,18	-3,00-0,63	0,19
geslacht				
man	31,5 ± 13,9	referentie		
vrouw	36,9 ± 11,7	5,39	-1,44-12,23	0,12
ziektelokalisatie ZvC				
ileum	39,9 ± 14,1	referentie		
colon	31,5 ± 15,2	-3,35	-13,54-6,83	0,51
ileum + colon	35,0 ± 16,8	0,16	-9,55-9,86	0,98
ziektelokalisatie CU				
proctitis	48,9 ± 8,4	14,13	0,99-29,25	0,07
linkszijdige colitis	33,7 ± 8,5	referentie		
pancolitis	31,2 ± 11,3	-3,59	-10,99-3,81	0,34
ziektegedrag				
inflammatoir	37,7 ± 15,5	referentie		
stenoserend	25,8 ± 16,1	-9,40	-22,84-4,04	0,17
penetrerend	32,6 ± 3,6	-2,67	-21,31-16,00	0,78
darmresecties in voorgeschiedenis		0,56	-7,94-9,06	0,90
ja	34,9 ± 15,2			
nee	34,3 ± 12,4			
ziekte		1,48	-5,55-8,52	0,67
ZvC	35,3 ± 15,2			
CU	33,8 ± 11,0			
CVKR bij start VDZ s.c.		2,52	-9,14-14,18	0,67
ja	36,3 ± 12,4			
nee	33,8 ± 10,0			
gebruik van corticosteroiden bij start VDZ s.c.		-1,11	-13,23-11,01	0,86
ja	33,8 ± 10,0			
nee	34,9 ± 13,1			
biochemische remissie bij start VDZ s.c.		8,77	2,05-15,50	0,01
ja	37,88 ± 11,87			
nee	29,11 ± 12,86			
eerder gebruik van > 1 biological of tofacitinib		-6,62	-13,59-0,36	0,06
ja	30,3 ± 12,5			
nee	36,9 ± 12,6			
geïntensiveerd doseerschema VDZ		5,19	-3,1-13,5	0,21
ja	37,7 ± 15,2			
nee	32,5 ± 12,1			
actief roken		-15,05	-27,44- -2,66	0,02
ja	20,20 ± 7,69			
nee	35,24 ± 13,38			
analysemethode VDZ-spiegels				
ELISA	31,86 ± 11,74	referentie		
LC-MS/MS	40,35 ± 13,82	8,50	1,27-15,72	0,02

SD: standaarddeviatie, BI: betrouwbaarheidsinterval, VDZ: vedolizumab, i.v.: intraveneus, n.v.t.: niet van toepassing, HBI: *Harvey Bradshaw Index*, s.c.: subcutaan, SCCAI: *Short Clinical Colitis Activity Index*, ZvC: ziekte van Crohn, CU: colitis ulcerosa, CVKR: corticosteroid-vrije klinische remissie, ELISA: *enzyme linked immunosorbent assay*, LC-MS/MS: *liquid chromatography-tandem mass spectrometry*.

TABEL 4 MULTIVARIABELE REGRESSIEANALYSE MET COVARIABELEN GEASSOCIEERD MET VDZ S.C. SPIEGELS

variabele	gemiddelde VDZ-spiegel (mg/L) ± SD	β-coëfficiënt	95%-BI	P-waarde
[intercept]		25,21		
biochemische remissie bij start VDZ s.c.		11,72	4,44-19,00	< 0,01
ja (n = 34)	37,88 ± 11,87			
nee (n = 22)	29,11 ± 12,86			
analysemethode VDZ-spiegels		6,76	-1,56-15,08	0,11
ELISA (n = 39)	31,86 ± 11,74			
LC-MS/MS (n = 17)	40,35 ± 13,82			
actief roken		-9,20	-19,63- -1,24	0,08
ja (n = 5)	20,20 ± 7,69			
nee (n = 40)	35,24 ± 13,38			
VDZ-dalspiegel tijdens i.v. therapie (mg/L)	n.v.t.	0,23	0,04-0,42	0,02
eerder gebruik van > 1 biological of tofacitinib		-11,06	-18,61- -3,51	< 0,01
ja (n = 21)	30,30 ± 12,53			
nee (n = 35)	36,92 ± 12,65			

Determinatiecoëfficiënt (R²): 0,542.

VDZ: vedolizumab, s.c.: subcutaan, SD: standaarddeviatie, BI: betrouwbaarheidsinterval, ELISA: *enzyme linked immunosorbent assay*, LC-MS/MS: *liquid chromatography-tandem mass spectrometry*, i.v.: intraveneus, n.v.t.: niet van toepassing.

opzichte van 10 mg/L en 8,1 mg/L [12, 13]. Deze verschillen worden niet verklaard door verschillen in doseerschema's of ziekteactiviteit van de geïncludeerde patiënten. Een deel van dit verschil wordt verklaard door het gebruik van verschillende analysemethoden. De meeste centra (9 van de 10) laten de bepaling van VDZ-spiegels uitvoeren via Sanquin met behulp van ELISA. Een deel van de patiënten (17 van de 56) in ons cohort was onder behandeling in een centrum waar spiegels met behulp van LC-MS/MS worden bepaald en 15-20% hoger zijn dan met behulp van ELISA [14]. In de eerder genoemde gepubliceerde studies werden VDZ-spiegels bepaald met ELISA, maar ook voor ELISA is bekend dat er significante verschillen bestaan tussen assay's die worden gebruikt voor de bepaling van biologicals [15]. Deze bevinding benadrukt het belang van methodevergelijking en van het vermelden van de gebruikte analysemethode in onderzoeken.

BR was geassocieerd met hogere VDZ-spiegels. Net zoals bij TNF- α -remmers is hogere ziekteactiviteit geassocieerd met hogere VDZ-klaring, waarschijnlijk door

target-mediated drug disposition waarbij binding van het geneesmiddel aan het *target* zorgt voor verhoogde klaring [8, 16, 17]. Bovendien kan de associatie ook andersom gelden: patiënten met hogere VDZ-spiegels zijn vaker in BR. Zoals verwacht bij herhaalde meting bij dezelfde patiënt (dat wil zeggen gelijk verdelingsvolume en klaring) is voor switchers een hogere uitgangsspiegel tijdens i.v. therapie voorspellend voor een hogere spiegel tijdens s.c. therapie.

Roken was voorspellend voor lagere spiegels tijdens s.c. therapie. Hoewel een associatie tussen roken en uitkomsten bij IBD bekend is, is roken niet eerder beschreven als een factor die invloed heeft op VDZ-spiegels. Slechts vijf patiënten rookten in het huidige cohort, maar deze patiënten waren niet vaker in klinische of biochemische remissie en er zaten geen uitschieters in de gemeten spiegels tijdens i.v. of s.c. therapie. Daarnaast was eerder gebruik van > 1 biological (veelal een TNF- α -remmer) of tofacitinib voorspellend voor lagere VDZ-spiegels. Eerder gebruik van TNF- α -remmers wordt in sommige studies geassocieerd met *non-response* op VDZ [18], maar

een associatie met de spiegel is niet eerder beschreven. Een afkapwaarde van 34,5 mg/L heeft een PVW van 85,7%, wat aangeeft dat patiënten met een spiegel boven deze waarde een grote kans hebben in CVKR te zijn. De NVW is met 42,9% laag en het merendeel van de patiënten met een spiegel < 34,5 mg/L is dus toch in remissie. Een belangrijke beperking is dat 70% van de patiënten bij start van s.c. therapie in CVKR was en de korte follow-up. Daarom kunnen geen conclusies worden getrokken over de associatie tussen dalspiegels en CVKR. In vervolgonderzoek kan worden gekeken naar de voorspellende waarde van een spiegel voor CVKR een jaar na start.

Een sterk punt van dit onderzoek is de heterogene patiëntenpopulatie met patiënten uit verschillende periferie en academische centra. Een beperking van dit onderzoek is het kleine aantal patiënten en het feit dat 79%

switchte van i.v. naar s.c., terwijl in de praktijk steeds meer patiënten zullen starten met VDZ s.c. na een inductieschema met VDZ i.v.

CONCLUSIE

De gemiddelde VDZ-dalspiegel tijdens onderhoudsbehandeling met s.c. therapie in een *real world* populatie van IBD-patiënten bedroeg 34,4 mg/L. VDZ-spiegels zijn tijdens s.c. therapie hoger dan tijdens i.v. therapie. BR bij start, hogere spiegels tijdens i.v. therapie en VDZ-bepaling met behulp van LC-MS/MS waren geassocieerd met hogere spiegels tijdens s.c. therapie. Actief roken en eerder gebruik van > 1 biological of tofacitinib waren geassocieerd met lagere VDZ-spiegels tijdens s.c. therapie. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.