

Biologicals betrouwbaar te vangen in papier



Theo Rispens
Eva Kneepkens
Karien Bloem

Vaker de bloedspiegel van biologicals bepalen levert veel voordelen op. Een betere en meer persoonlijke patiëntenzorg, minder zorgkosten, en een beter inzicht in de farmacokinetiek. De veneuze bloedafname die daarvoor nodig is, is echter vervelend voor de patiënt en lastig voor de zorg. Sanquin heeft nu een bloedspot-technologie ontwikkeld, die prima werkt op elk gewenst tijdstip. Prikje in de vinger, bloeddruppel op papier en Sanquin leest – binnenkort vrijwel geheel geautomatiseerd – de gegevens uit.

Biologicals zijn belangrijke geneesmiddelen voor reumapatiënten. De behandeling met een TNF-blokker, zoals adalimumab of etanercept, is effectief maar helaas ook prijzig. Dat zijn ook meteen twee redenen om de dosis zo goed mogelijk af te stemmen op de individuele patiënt. “Zo’n biological werkt optimaal als de patiënt er voldoende van binnenkrijgt, meer is overbodig.”, zegt Theo Rispens, onderzoeker bij de afdeling Immunopathologie van Sanquin.

Te vroeg of te laat

Zo’n optimale dosis voor elke patiënt ligt echter niet voor de hand, want op dit moment krijgt iedereen – jong of oud, dik of dun, man of vrouw – standaard dezelfde dosis toegediend. Meestal gebeurt dat eenmaal per vier weken per infuus in een ziekenhuis. “Dan kan makkelijk wat bloed worden afgenomen om de concentratie van het geneesmiddel in het bloed te controleren”, zegt Eva Kneepkens, tot voor kort werkzaam als arts-onderzoeker bij reumacentrum Reade.

Voor het goed monitoren van de bloedspiegel is dat ene meetmoment niet toereikend. Bij een hoge spiegel had de patiënt misschien wel een week later kunnen komen. Vaker checken – dus veneus bloed afnemen – stuit echter op praktische bezwaren, omdat patiënten daarvoor speciaal naar de kliniek of het ziekenhuis moeten. Rispens, Kneepkens, onderzoeker en testontwikkelaar Karien Bloem en hoofd van het Biologicals Lab Annick de Vries vroegen zich af of dat niet op een andere manier zou kunnen.

Betrouwbare bloedspot

Een mogelijk alternatief om te allen tijde te kunnen meten, is een vingerprikje dat patiënten zelf op elk moment kunnen uitvoeren. De patiënten vangen de bloeddruppel op een papiertje op en sturen dat per post naar Sanquin voor analyse. De techniek wordt wel vaker gebruikt, maar nog niet eerder om zowel de aanwezigheid als de hoeveelheid van specifieke eiwitten – de biologicals – in bloed te analyseren. Dus moest er voor de test het een en ander worden ontwikkeld en aangepast, wat vooral het werk van Bloem is geweest.

“De standaard is natuurlijk de meting in veneus serum”, zegt Bloem. “Wij wilden werken met ingedroogde bloedspots die we uit papier moesten halen. Dat geëxtraheerde bloed is niet zomaar te vergelijken met serum, dus moet je ‘papierbloed’ kunnen vergelijken en vertalen naar veneus serum.” Bij Reade heeft Kneepkens een patiëntengroep adalimumab-gebruikers geïncludeerd die zowel de papieren bloedspots als veneus bloed wilden aanleveren. “Op die manier konden we de ‘papieren’ testresultaten vergelijken met de standaardgegevens en een betrouwbare vertaalslag maken. Verder hebben we ook vastgesteld dat het bloed op de kaartjes bij kamertemperatuur zeker drie maanden lang goed blijft voor analyse.”

Personalized medicine

De gegevens uit het onderzoek, die binnenkort in een artikel worden gepubliceerd, zijn dus veelbelovend. Niet alleen kan met een prikje in de vinger de veneuze bloedafname worden vervangen. Het betekent ook dat er nu in principe op elk tijdstip eenvoudig een meting kan worden gedaan. “Daarmee ligt de weg open naar ‘personalized medicine’, naar een veel meer op de individuele patiënt afgestemde behandeling.”, zegt Annick de Vries. “Als blijkt dat je een paar dagen voor toediening van het geneesmiddel nog een hele hoge bloedspiegel hebt, dan kun je die afspraak naar achter schuiven. Of juist naar voren halen als je spiegel al te laag is. Aanpassing van de dosis is nu nog niet mogelijk, omdat adalimumab in standaard-doseringen wordt geleverd. Minder inspuiten

Diagnostiek

Oratie Masja de Haas

betekent dat je het restant moet weggooien.” Om de bloedspot-technologie voor de spiegelbepaling van biologicals grootschalig te gaan inzetten, proberen Rispens, Bloem en De Vries zoveel mogelijk te automatiseren. Nu gebeurt de analyse nog overwegend handmatig, wat arbeidsintensief en relatief duur is. Op korte termijn moet dat sterk geautomatiseerd met ‘high throughput’ kunnen, waardoor veel bloedspots tegen relatief lage prijzen kunnen worden verwerkt. “Diverse farmaceuten zijn zeer geïnteresseerd in het systeem en willen er waarschijnlijk graag gebruik van gaan maken. Ook uit ziekenhuizen en zorginstellingen hoor ik vergelijkbare geluiden.”, zegt De Vries.

Farmacokinetiek

De bloedspot-techniek draagt niet alleen bij aan een effectiever geneesmiddelgebruik en goedkopere zorg. Rispens: “De papieren spiegelbepalingen kunnen ook meer inzicht geven in de farmacokinetiek van deze geneesmiddelen. We weten nu niet goed hoe die in elkaar zit. Daalt de bloedspiegel van biologicals in een rechte lijn, laat die een sterke curve zien? Zonder tussenmetingen krijg je dat niet in beeld. Terwijl je graag wilt weten of het geneesmiddel snel verdwijnt omdat het massaal aan zijn ‘target’ bindt, of het misschien in toenemende mate wordt weggevangen door antistoffen die sommige patiënten aanmaken, enzovoort. Ook voor dit wat fundamentele onderzoek biedt de techniek interessante aanknopingspunten.”

Theo Rispens (Dokkum, 1976) studeerde scheikunde in Groningen. Hij promoveerde in 2004 op een onderzoek naar chemische reactiviteit in biochemische modelsystemen. Sinds 2006 werkt hij bij Sanquin, waar hij nu stafid is van de afdeling Immunopathologie van Sanquin Research en onderzoek doet naar de structuur en functie van immunoglobulinen en de wisselwerking tussen het immuunsysteem en therapeutische antistoffen.
t.rispens@sanquin.nl
www.sanquin.nl/en/research/who-is-who/theo-rispens/



Annick de Vries

Eva Kneepkens (Rotterdam, 1979) studeerde geneeskunde aan de Radboud Universiteit Nijmegen. In 2011 is zij als arts-onderzoeker gestart met een promotietraject bij Reade onder begeleiding van de reumatologen prof. M.T. Nurmohamed en dr. G.J. Wolbink. Binnenkort hoopt zij haar thesis Therapeutic drug monitoring to optimize biological treatment: possibilities and challenges te kunnen verdedigen (Faculteit Geneeskunde van de Vrije Universiteit van Amsterdam). Momenteel is zij werkzaam als arts-onderzoeker bij het OLVG te Amsterdam.
e.l.kneepkens@olvg.nl
https://nl.linkedin.com/in/eva-linda-kneepkens-0517a325

Karien Bloem (Zaanstad, 1985) studeerde biomedische wetenschappen aan de Universiteit van Amsterdam. Zij promoveerde in 2013 aan de Vrije Universiteit van Amsterdam op een onderzoek naar de functie en specificiteit van suiker-bindende receptoren op dendritische cellen. Sinds 2013 is zij werkzaam bij Sanquin als postdoctoraal onderzoeker in de testontwikkeling voor de afdeling Biologicals van Sanquin Diagnostiek en Immunopathologie van Sanquin Research.
k.bloem@sanquin.nl
https://nl.linkedin.com/in/karien-bloem-5332982b

Annick de Vries (Utrecht, 1970) studeerde medische biologie aan de Universiteit van Amsterdam, waar ze zich specialiseerde in de neurobiologie. In 2000 promoveerde De Vries aan de Universiteit Utrecht op een onderzoek naar de rol van sensorische neuronen in allergische astma. Ze werkte als postdoc aan de University of Bristol en aan de University of Edinburgh op het gebied van de neuro-immunologie en was gasthoogleraar aan de KU Leuven. Sinds 2015 is ze hoofd van de afdeling Biologicals van Sanquin Diagnostiek.
annick.devries@sanquin.nl
https://be.linkedin.com/pub/annick-de-vries/8/474/3b8

In juli 2015 werd dr. Masja de Haas benoemd tot bijzonder hoogleraar aan de Universiteit Leiden op de leerstoel ‘Translatie Immunohematologie’. Op 3 juni jl. hield zij haar oratie met als titel ‘Verbinden in de keten’.

In Nederland beschikken we over een uitgebreid getypeerd donorbestand, waardoor we voor verschillende groepen patiënten de vorming van alloantistoffen tegen bloedgroepantigenen van donorerytrocyten kunnen voorkomen. Dit vermindert de kans op transfusiereacties en vereenvoudigt de selectie van donorbloed! Niet alle patiënten ontvangen preventief gematched bloed. De Haas wil kunnen voorstellen welke patiënten ongewenste afweerreacties tegen donorbloed zullen ontwikkelen. “Dan kunnen we voor hen donorbloed zoeken dat beter op hun eigen bloed lijkt. Het uiteindelijke doel is om iedere patiënt goed gematched bloed te geven. Ook besteden we aandacht aan bloedtransfusies bij patiënten met een andere etnische afkomst, die andere bloedgroepenkenmerken hebben.”

Niet alleen na een bloedtransfusie, maar ook tijdens de zwangerschap kunnen problemen door alloantistoffen tegen erytrocyten ontstaan. Het is belangrijk om zwangerschappen met een hoog risico op hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene tijdig te herkennen. Het toetsen van nieuwe tests die de bekende antistof afhankelijke cellulaire cytotoxiciteitstest (ADCC) test kunnen vervangen is onderdeel van het onderzoek dat binnen de leerstoel valt. Er zijn ook patiënten bij wie het afweersysteem het eigen bloed afbreekt. Soms ontstaat de afweerreactie spontaan, soms wordt die uitgelokt door bijvoorbeeld kanker of een infectie. “Het heeft zin om de antistoffen die het bloed afbreken op te sporen en te zien wat die precies doen”, zegt De Haas. “Ik wil ervoor zorgen dat de kennis over bloedgroepenkenmerken en antistoffen tegen deze kenmerken toeneemt, voor de behandeling van de patiënt wordt toegepast en goed toegankelijk blijft. Juist daarom is het goed dat er nu een leerstoel is.”

www.lumc.nl/over-het-lumc/hoo/oraties-redes/2016/oratie-de-haas/

Oratie