

Overbehandeling met biologics beteugelen



Theo Rispens (Dokkum, 1976) studeerde scheikunde in Groningen. Hij promoveerde in 2004 op een onderzoek naar chemische reactiviteit in bio-chemische 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.org/research/who-is-who/index

Merel l'Ami (Alphen a/d Rijn, 1989) studeerde bewegingswetenschappen aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Daarna werkte ze als data-invoerder en vervolgens als onderzoeksassistent bij Reade, waar ze nu onderzoeker is. Haar promotieonderzoek, dat ze samen met Sanquin doet, gaat over het personaliseren van de behandeling met biologics bij reumatoïde artritis. Hierbij speelt het meten van de geneesmiddelspiegel een centrale rol. m.lami@reade.nl
www.linkedin.com/in/merel-l-ami-419837108/

Biologics worden doorgaans in een standaard dosering voorgeschreven die voor veel patiënten te hoog is. De vraag is of deze verspilling van dergelijke dure geneesmiddelen kan worden beperkt en daarmee ook hun eventuele bijwerkingen. Reade en Sanquin onderzochten samen het effect van vermindering van adalimumab bij reumapatiënten met een hoge bloedspiegel van adalimumab. Een derde minder van deze biological bleek geen negatieve invloed te hebben op de ziekteverschijnselen.

Voor patiënten met reumatoïde artritis die nauwelijks of geen baat hebben bij de standaardmedicatie, zoals niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID's) en reumaremmers (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARDs), zijn biologics de volgende stap. Er zijn verschillende soorten met uiteenlopende werkingsmechanismen die in aanmerking kunnen komen. Zo blokkeren sommige van die biologics tumor necrosis factor (TNF). Dit eiwit, dat wordt gemaakt door witte bloedcellen, speelt een belangrijke rol in het ontstekingsproces. Door het uit te schakelen komt in geval van reumapatiënten de reumatoïde artritis tot rust.

Een veel toegepaste TNF-blokker voor deze ziekte is adalimumab. Ruim tien jaar geleden was dit een van de eerste biologics voor reumatoïde artritis. Inmiddels is er veel ervaring mee opgedaan, ook bij andere ontstekingsziekten, vertelt Merel l'Ami. Zij is onderzoeker bij Reade, een centrum voor revalidatie en reumatologie in Amsterdam, en werkt veel samen met Sanquin. "In de beginjaren was het idee dat reumapatiënten adalimumab levenslang volgens een standaarddosering zouden moeten inspuiten. De laatste jaren is dat inzicht gewijzigd. De hoeveelheid geneesmiddel die overblijft in het bloed is erg verschillend tussen patiënten, wat erop wijst dat een standaarddosering niet logisch is. Daarnaast heeft onderzoek aangetoond dat wanneer de ziekte rustig is, een patiënt met minder van deze biological kan volstaan."

Klaring biological

Onder leiding van Gert-Jan Wolbink, reumatoloog bij Reade en groepsleider bij Sanquin Research, is onderzocht wat nu eigenlijk de beste bloedspiegel is van adalimumab bij patiënten met reumatoïde artritis. Hieruit blijkt dat bij weinig van dit geneesmiddel in het bloed het gewenste effect beperkt blijft. Wordt de spiegel hoger, dan neemt die gunstige werking toe. l'Ami: "Maar we zagen een plateau in die curve. Bij een spiegel van boven de 5 mg/l vlakkt die curve af. Meer geneesmiddel doet het vanaf dat niveau niet nog beter. Je krijgt dan te veel binnen." Dat bij een standaarddosering de bloedspiegel uiteindelijk per patiënt fors kan verschillen, heeft volgens haar te maken met de klaring van het geneesmiddel door het lichaam. "Die klaring kan verschillende oorzaken hebben. Zo maakt de ene patiënt meer antistoffen aan tegen adalimumab dan de andere. Het middel wordt gezien als vreemd voor het lichaam."

Een lage bloedspiegel is problematisch vanwege de beperkte werkzaamheid maar een te hoge – boven de 5 mg/l – is ook ongewenst. Immers, adalimumab kan bijwerkingen geven doordat het middel het immuunsysteem deels platlegt. Patiënten zijn daardoor vatbaarder voor infecties. Bovendien is een standaardbehandeling met deze biological erg duur. Per patiënt kost die jaarlijks ongeveer 15.000 euro. Voor de Amsterdamse onderzoekers van Reade en Sanquin, wederom onder leiding van initiatiefnemer Wolbink, voldoende redenen om eens te onderzoeken of het mogelijk is de dosering te verminderen bij een te hoge bloedspiegel. Om dat laatste te achterhalen bepaalde Sanquin Diagnostiek eerst de bloedspiegel bij 147 reumatoïde artritis-patiënten van Reade die al langer dan een half jaar adalimumab gebruikten en daarmee een stabiele spiegel hadden opgebouwd. Degenen die boven de 8 mg/l scoorden werd gevraagd mee te doen met het onderzoek. In totaal werden zo 55 personen geselecteerd en via loting onderverdeeld in twee vrijwel even grote groepen: de controlegroep kreeg de standaarddosering van 40 mg één keer per twee weken en de interventie-

Onderzoek

groep eenzelfde dosering maar dan eenmaal per drie weken. l'Ami, die op dit onderzoek over ongeveer anderhalf jaar hoopt te promoveren, vertelt dat om logistische redenen voor deze aanpak is gekozen. "De fabrikant levert maar één dosering. Voor de patiënt overigens wel fijn als je minder vaak hoeft te spuiten."

Sanquin als kenniscentrum

Na 28 weken werd iedere deelnemer uitgebreid onderzocht en bepaalde Sanquin opnieuw de bloedspiegel van adalimumab. Theo Rispens, onderzoeker en groepsleider bij de onderzoekafdeling Immunopathologie en bij Sanquin Diagnostiek, vertelt dat Sanquin ook heeft meegedacht over de opzet van de studie. "Sanquin fungeert voor onderzoek op het gebied van biologics als een kenniscentrum. Wij kunnen dit werk niet doen zonder de klinici die de patiënten zien, maar de kennis rondom de bepalingen van antistoffen en geneesmiddelspiegels is bij ons aanwezig. Die testen moeten gecontroleerd en gedegen gebeuren. En zelf denken we ook al jaren na over wat je met die testresultaten moet doen. Dit onderzoek samen met Reade is daar een mooi uitvloeisel van."

De resultaten van deze gezamenlijke studie, die 22 september 2017 zijn gepubliceerd in *Annals of the Rheumatic Diseases*, liggen geheel in verwachting van de onderzoekers. De gemiddelde spiegel van de deelnemers was bij aanvang 10,6 mg/l. Bij vermindering was die na een half jaar gedaald naar 6,6 mg/l. Dat is mooi in lijn met de reductie van de dosering met een derde. l'Ami vindt niet alleen deze bevinding interessant, evenzo belangrijk is volgens haar het feit dat de ziekteactiviteit stabiel bleef, zowel in de interventie- als in de controlegroep. "We wilden uiteraard niet dat de ziekte erger zou worden. Bijzonder was dat de groep die verminderde, het zelfs iets beter deed. Daardoor kunnen we met meer zekerheid zeggen dat de ziekteactiviteit niet verergerde bij het verlagen van de dosering." Over het verschil in bijwerkingen kan de onderzoeker geen gefundeerde uitspraken doen omdat beide groepen daarvoor te klein waren. "Wel zagen we dat twee patiënten in de interventiegroep bijwerkingen

hadden en in de controlegroep maar liefst veertien. Dit grote verschil maakt het zinvol om ook dit fenomeen eens uitgebreider te onderzoeken."

Maatwerk per patiënt

Het onderzoek toont aan dat bij patiënten met een spiegel van boven de 8 mg/l een jaarlijkse besparing mogelijk is van ongeveer 5000 euro per persoon. l'Ami en haar collega's denken al na over vervolgonderzoek. "Eigenlijk zou je nog veel preciezer willen kijken hoeveel je per persoon kunt verminderen, zodat je bij iedereen de spiegel uiteindelijk terugbrengt naar 5 mg/l. Ongeveer zeventig procent van de patiënten komt daarvoor in aanmerking." Daarnaast willen de onderzoekers ook andere biologics voor reumatische aandoeningen op een gelijksoortige manier onder de loep nemen. De eerstvolgende is tocilizumab, die niet TNF blokkeert maar ingrijpt op de interleukine-6-receptor. IL-6 speelt een belangrijke rol bij het op gang brengen en onderhouden van ontstekingen. "Groot verschil met adalimumab is dat tocilizumab weinig antistofvorming oproept", zegt l'Ami. "Maar er zijn meerdere factoren die de klaring beïnvloeden, zoals patiëntkarakteristieken en co-medicatie."

De komende maanden gaat Reade de nieuwe aanpak in de praktijk implementeren. Van alle met adalimumab behandelde patiënten zal Sanquin de geneesmiddelspiegel meten en de gegevens doorsturen naar de reumatoloog om overbehandeling tegen te gaan. l'Ami hoopt dat deze aanpak uiteindelijk zal worden opgenomen in de richtlijnen. Ook voor Sanquin zullen de onderzoeksresultaten gevolgen hebben, weet Rispens. "Naast wetenschappelijk onderzoek naar biologics doen we ook antistof- en bloedspiegeltesten in opdracht van ziekenhuizen. Zij sturen steeds meer in, maar dat doen ze volgens ons vooral wanneer het niet goed gaat met een patiënt. Dat is uiteraard niet vreemd. Echter, de boodschap van deze studie is dat het verstandig is om bij iedereen die behandeld wordt met adalimumab de concentratie te laten bepalen. Dan kun je ook kijken of het zinvol is om te verminderen. Dat afbouwen gebeurt overigens wel vaker,

maar dan alleen op basis van klinische bevindingen. Het risico is dat er dan 'flares' optreden en die wil je juist voorkomen."

Multiple sclerose

Naast studies naar het verminderen van de dosering die Sanquin en Reade tevens voor andere antireumatische biologics willen uitvoeren, heeft Sanquin ook plannen om biologics voor andere auto-immuunziekten op deze wijze te onderzoeken. Rispens wijst erop dat er altijd eerst kennis moet zijn over de optimale bloedspiegel. "Voor natalizumab, een biological voor patiënten met multiple sclerose, is dat het geval. Samen met het VU medisch centrum in Amsterdam kijken we nu of het mogelijk is te verminderen wanneer patiënten boven de gewenste concentratie zitten. Ook hier is het uiteindelijke doel de overbehandeling weg te nemen. Want het is natuurlijk vreemd dat we bij iedere aandoening eenzelfde dosering biological toepassen, terwijl we zoveel variaties zien in de bloedspiegels bij patiënten."

l'Ami MJ, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Vollenhoven RF, Rispens T, Boers M, Wolbink GJ. Successful reduction of overexposure in patients with rheumatoid arthritis with high serum adalimumab concentrations: an open-label, non-inferiority, randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep 22. [Epub ahead of print]