

# Therapeutic drug monitoring van adalimumab bij patiënten met inflammatoire darmziekten

**Citation for published version (APA):**

van 't Geloof, W., Boekema, P. J., Gilissen, L. P. L., Broeren, M. A. C., & Derijks, L. J. J. (2019). Therapeutic drug monitoring van adalimumab bij patiënten met inflammatoire darmziekten. *Pharmaceutisch Weekblad*, 154(11), 29-32. <https://www.npfo.nl/artikel/therapeutic-drug-monitoring-van-adalimumab-bij-patienten-met-inflammatoire-darmziekten>

**Document license:**

CC BY-NC

**Document status and date:**

Gepubliceerd: 15/03/2019

**Document Version:**

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.tue.nl/taverne](http://www.tue.nl/taverne)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[openaccess@tue.nl](mailto:openaccess@tue.nl)

providing details and we will investigate your claim.



07 MRT 2019

## Therapeutic drug monitoring van adalimumab bij patiënten met inflammatoire darmziekten

**Rubriek:** Korte bijdrage**Identificatie:** 2019;4:a1692**Auteur(s):** W. van 't Geloof <sup>a\*</sup>, P.J. Boekema <sup>b</sup>, L.P.L. Gilissen <sup>c</sup>, M.A.C. Broeren <sup>d</sup> en L.J.J. Derijks <sup>a</sup>

### Auteursinformatie

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheek, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven.<sup>b</sup> Afdeling Maag-, darm-, leverziekten, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven.<sup>c</sup> Afdeling Maag-, darm-, leverziekten, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven.<sup>d</sup> Klinisch Laboratorium, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven.\* Correspondentie: [wwantgeloof@elkerliek.nl](mailto:wwantgeloof@elkerliek.nl) [mailto:wwantgeloof@elkerliek.nl].

### Kernpunten

- Dalspiegelbepaling van adalimumab in een reeds ingestelde populatie met inflammatoire darmziekten laat een grote variabiliteit aan spiegels zien.
- Patiënten met een adalimumabspiegel  $\leq 5$  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.

### 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

NPFO.nl maakt gebruik van cookies. Lees hier waarom.

Wij vragen uw akkoord voor het gebruik van cookies op onze website.

### Akkoord

## 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  $\leq 5$  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.

## 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 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.

Het doel van deze prospectieve observationele cohortstudie is het onderzoeken van de correlatie tussen ADA-dalspiegels 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 creatinine, Hb/Ht, CRP/bezinking, ADA dalspiegel (maximaal 3 dagen voor de gift) en ATA's (indien ADA spiegel  $\leq 1$  mg/L) bepaald. De klinisch

NPFO.nl maakt gebruik van cookies. Lees hier waarom.

Wij vragen uw akkoord voor het gebruik van cookies op onze website.

Akkoord

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-dalspiegel > 5 mg/L werd als adequaat beschouwd [8,9].

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.

**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	86 (93%)

NPFO.nl maakt gebruik van cookies. Lees hier waarom.  
Wij vragen uw akkoord voor het gebruik van cookies op onze website.

Akkoord

(gemiddelde, SD),

## Immunosuppressieve comedicaatie (n, %)

- niet in gebruik 40 (44%)
- in gebruik: 52 (56%)
  - thiopurines 46 (50%)
  - 5-aminosalicylaten 9 (10%)
  - corticosteroiden 8 (9%)

## Anti-TNF-naïef (n, %)

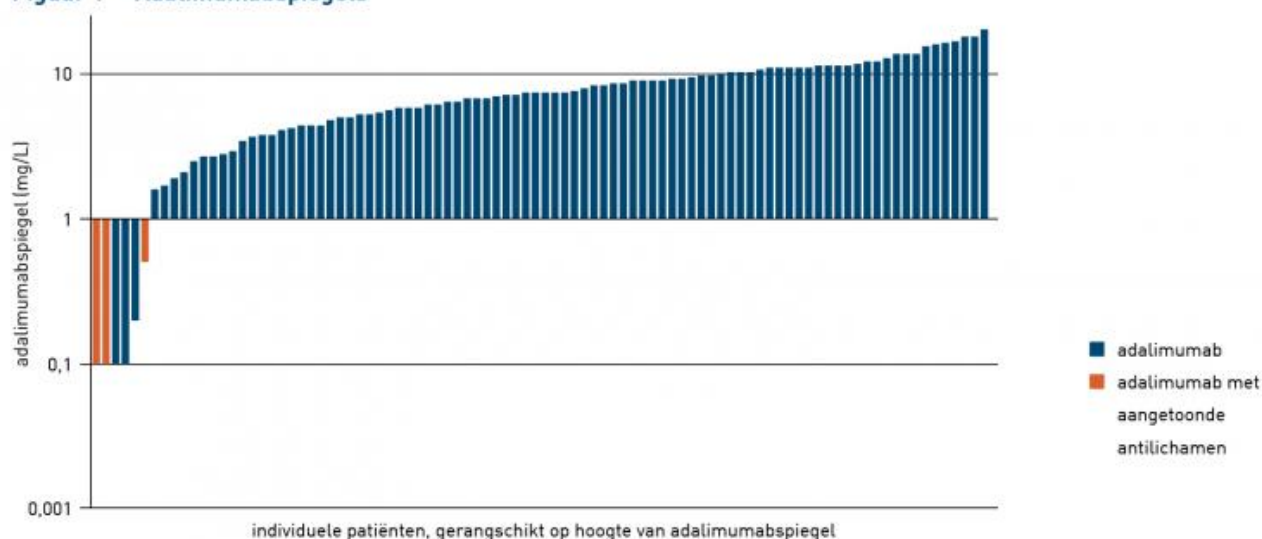
- ja 63 (68%)
- nee 29 (32%)

SD: standaarddeviatie, IQR: interkwartielafstand.

[/assets/2019-03/Tabel%201%20a1692.jpg]

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.

Figuur 1 Adalimumabspiegels

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

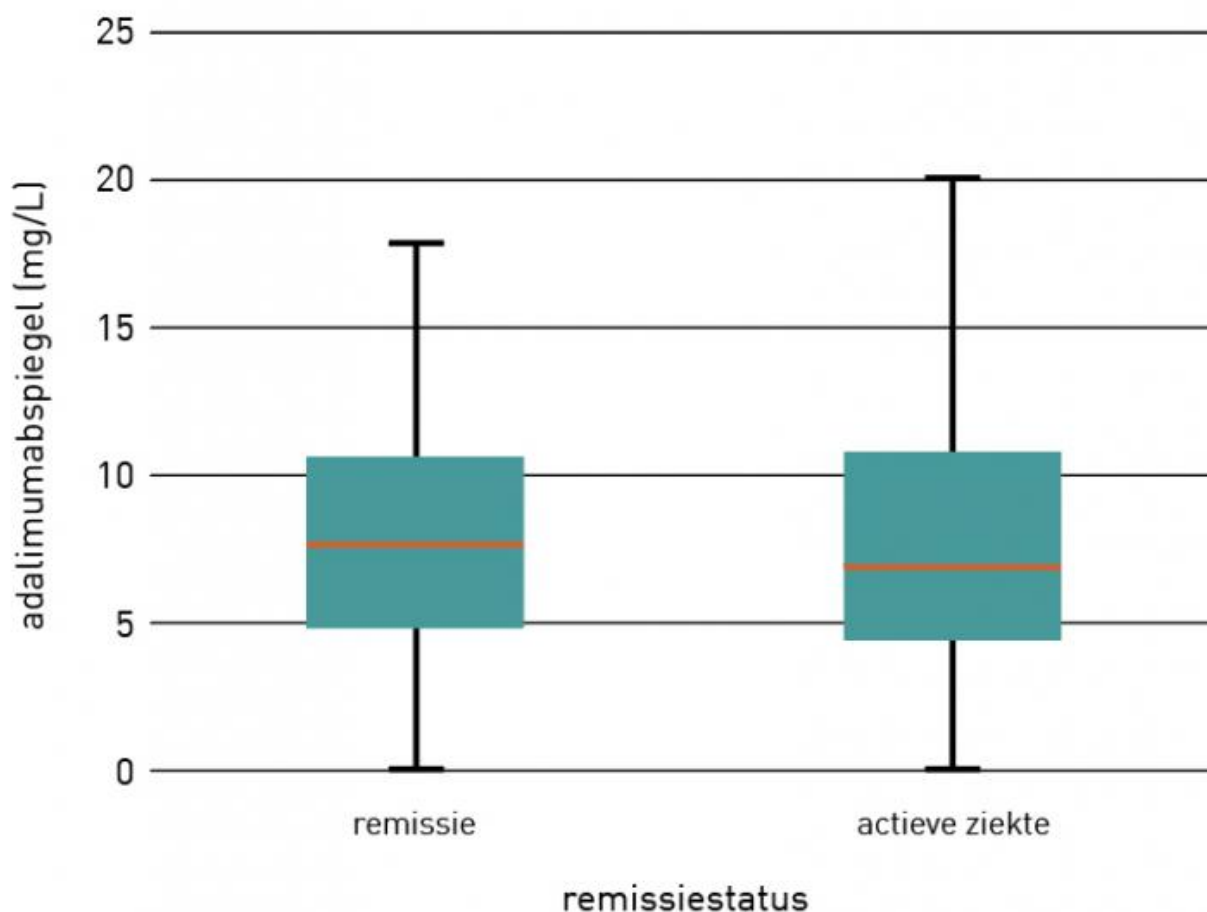
[/assets/2019-03/Figuur%201%20a1692.jpg]

NPFO.nl maakt gebruik van cookies. Lees hier waarom.

Wij vragen uw akkoord voor het gebruik van cookies op onze website.

Akkoord

## Figuur 2 Adalimumabspiegel uitgezet tegen remissiestatus



Horizontale middenlijn in boxplots geeft de mediaan weer.

[assets/2019-03/Figuur%2020a1692.jpg]

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.

NPFO.nl maakt gebruik van cookies. Lees hier waarom.  
Wij vragen uw akkoord voor het gebruik van cookies op onze website.

Akkoord

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 interindividuele 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 aanhouden [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 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 comedicatie, 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

NPFO.nl maakt gebruik van cookies. Lees hier waarom.  
Wij vragen uw akkoord voor het gebruik van cookies op onze website.

Akkoord



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.

## Verantwoording

Geen belangenverstrengeling gemeld.

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

## Literatuur

1. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006 Feb;130(2):323-33; quiz 591.
2. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011 Jun;60(6):780-787.
3. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 2014 Jan;12(1):80-84.e2.
4. Mazor Y, Almog R, Kopylov U, Ben Hur D, Blatt A, Dahan A, et al. Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2014 Sep;40(6):620-628.
5. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009 Nov;137(5):1628-1640.
6. Yoshida EM. The Crohn's Disease Activity Index, its derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a review of instruments to assess Crohn's disease. *Can.J.Gastroenterol.* 1999 Jan-Feb;13(1):65-73.
7. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br.Med.J.* 1955 Oct 29;2(4947):1041-1048.
8. Mazor Y, Kopylov U, Hur DB, Almog R, Waterman M, Ben-Horin S, et al. Evaluating Adalimumab Drug and Antibody Levels As Predictors of Clinical and Laboratory Response in Crohn's Disease Patients. *Gastroenterology* 2013;44(5):S-778.
9. Mostafa NM, Eckert D, Pradhan RS, Mensing S, Robinson A, Sandborn W, et al. Exposure-Efficacy Relationship (ER) for Adalimumab During Induction Phase of Treatment of Adult Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2013;44(5):S-225.
10. Steenholdt C, Frederiksen MT, Bendtzen K, Ainsworth MA, Thomsen OO, Brynskov J. Time Course and Clinical Implications of Development of Antibodies Against Adalimumab in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J.Clin.Gastroenterol.* 2016 Jul;50(7):482-488.

NPFO.nl maakt gebruik van cookies. Lees hier waarom.

Wij vragen uw akkoord voor het gebruik van cookies op onze website.

## Akkoord



12. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *Frontline Gastroenterol.* 2016 Oct;7(4):289-300.
13. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007 Sep;56(9):1232-1239.
14. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3.
15. Hart MH, de Vrieze H, Wouters D, Wolbink GJ, Killestein J, de Groot ER, et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J.Immunol.Methods* 2011 Sep 30;372(1-2):196-203.

## Referentie

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.

## DOI

<https://www.knmp.nl/resolveuid/d7ac77ae10fe44b6b3633ff9dee2ea1f>

## Open access

Dit werk valt onder een [Creative Commons Naamsvermelding-NietCommercieel 4.0 Internationaal-licentie](#)



[<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>]

NPFO.nl maakt gebruik van cookies. Lees hier waarom.  
Wij vragen uw akkoord voor het gebruik van cookies op onze website.

**Akkoord**