



*Therapeutic Drug Monitoring
Biological DMARDs
Utile or Futile*

Dr. Bart van den Bemt, apotheker/onderzoeker

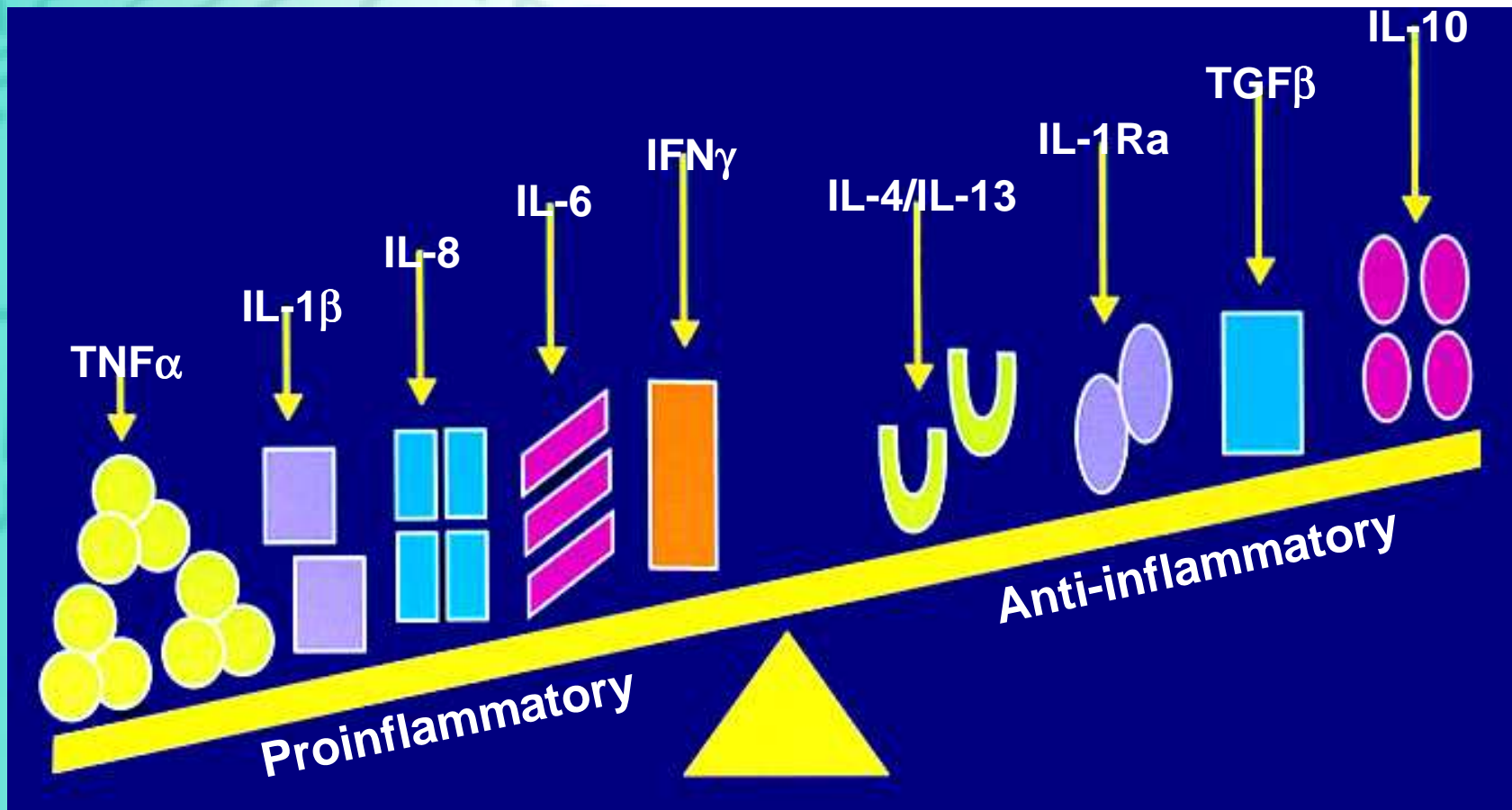
Afdeling Farmacie

Sint Maartenskliniek, Nijmegen

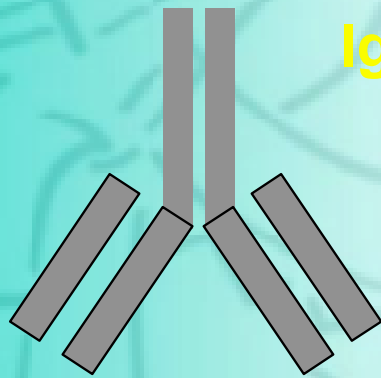
Inhoud:

- 1) Is TDM bij anti-TNF bij reumatische aandoeningen op theoretische gronden mogelijk
- 2) Wanneer is het toepasbaar en wat is de evidence?

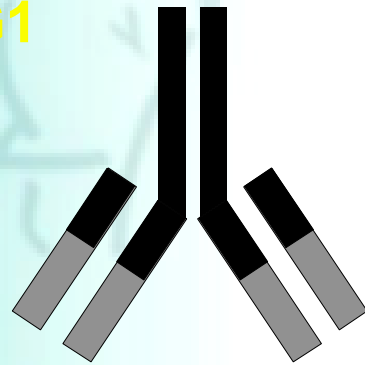
Chronic Inflammation: Imbalance Between Mediators



Different anti-TNF biologicals

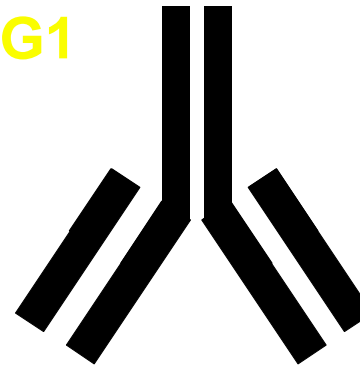


IgG1

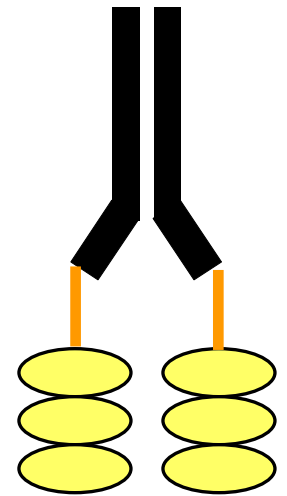


Chimeer
infliximab

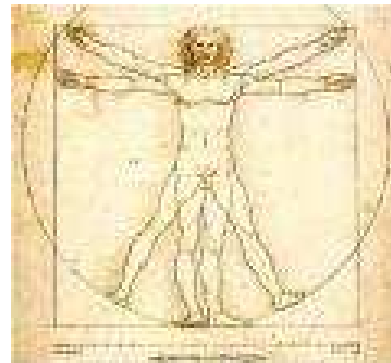
IgG1



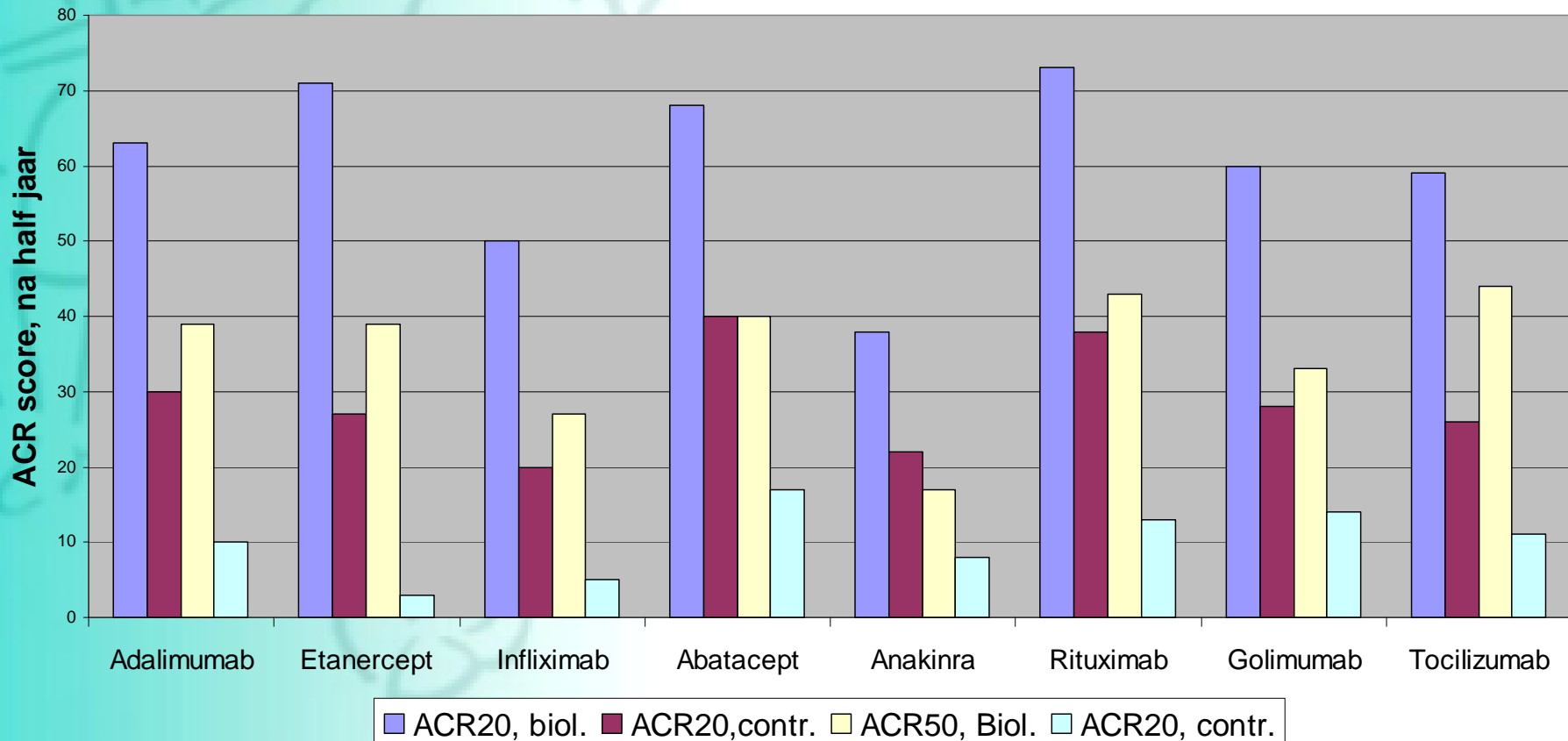
Humaan
adalimumab



Fusie eiwit
etanercept



Combinatietherapie met MTX (Gevorderde RA, na MTX falen)





Inhoud:

- 1) Is TDM bij anti-TNF bij reumatische aandoeningen op theoretische gronden mogelijk
- 2) Wanneer is het toepasbaar en wat is de evidence?

Eisen wanner TDM mogelijkheden biedt:

- 1) Betrouwbare meetmethode
- 2) Grote variatie in kinetiek tussen personen
- 3) Er is een nauwe therapeutische breedte die kosteneffectief en veilig is.
- 4) Goede relatie tussen plasmaspiegel en effect/bijwerkingen
- 5) Het effect kan niet makkelijker gemeten worden met klinische waarneming

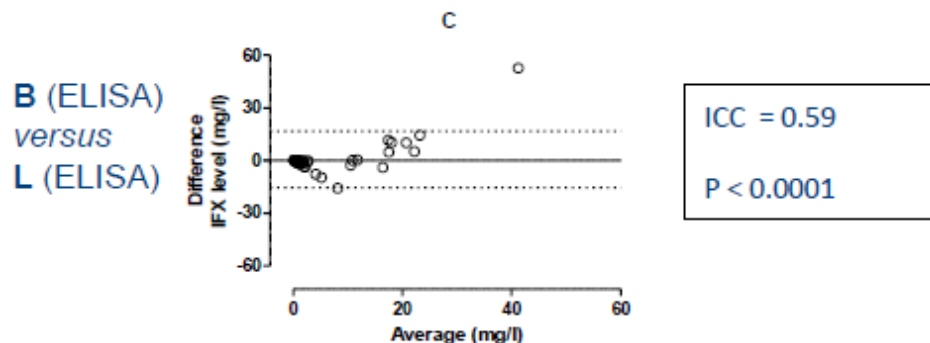
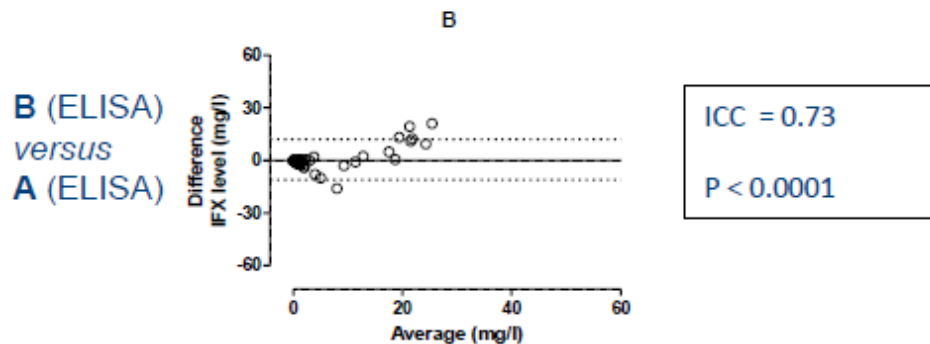
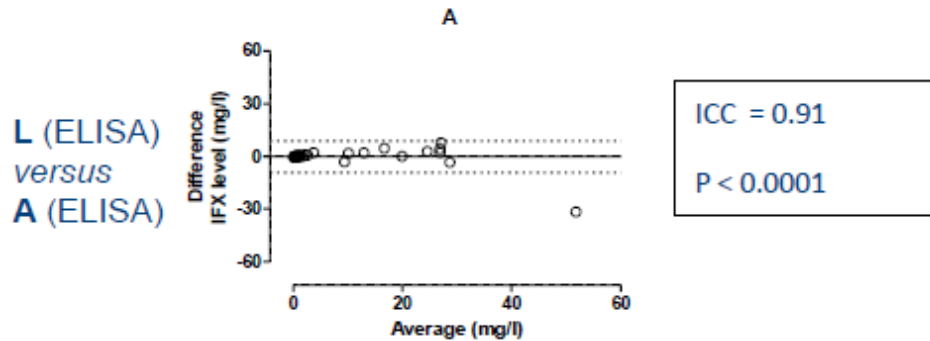
Eisen wanner TDM mogelijkheden biedt:

- 1) **Betrouwbare meetmethode**
- 2) Grote variatie in kinetiek tussen personen
- 3) Er is een nauwe therapeutische breedte die kosteneffectief en veilig is.
- 4) Goede relatie tussen plasmaspiegel en effect/bijwerkingen
- 5) Het effect kan niet makkelijker gemeten worden met klinische waarneming

Validatie infliximab assay:

		Concentration mg/l				
		0,5	1	5	10	50
Accuracy (RE%)		-8,3	-3,4	-11,6	4,0	7,0
Precision (CV%)	Intra-assay	13,8	15,3	6,9	9,9	9,5
	Inter-assay	6,9	10,9	12,4	14,3	5,7

IFX measurements

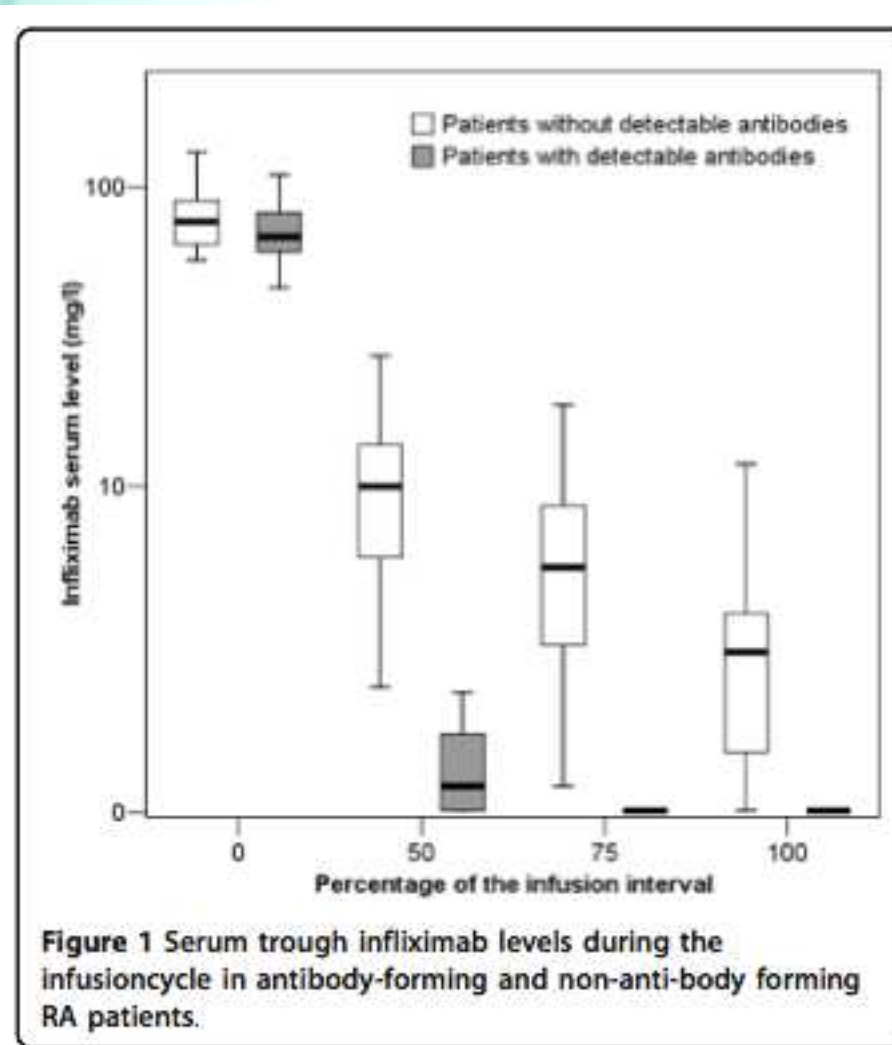


- Good correlation
- Good agreement (Bland-Altman)
- Sensitivity was comparable
- 11/62 samples (18%) were false-positive in BMD assay
- Adalimumab cross-reacts in BMD and Leuven assay

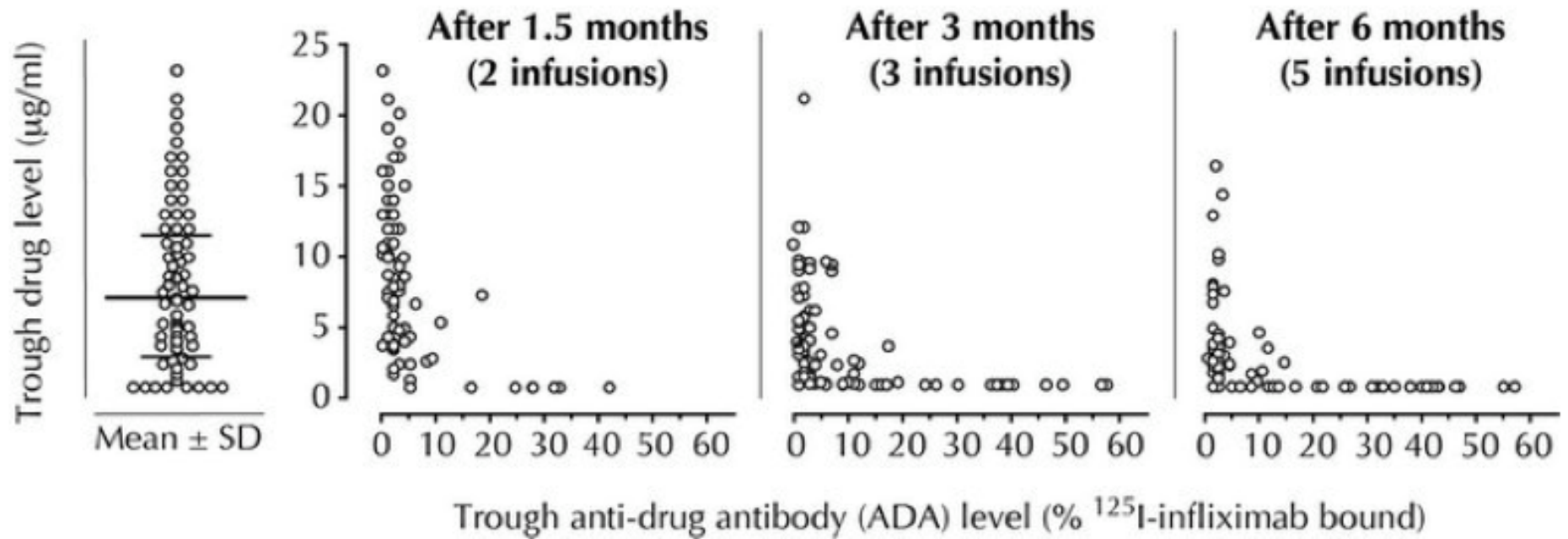
Eisen wanner TDM mogelijkheden biedt:

- 1) Betrouwbare meetmethode
- 2) Grote variatie in kinetiek tussen personen
- 3) Er is een nauwe therapeutische breedte die kosteneffectief en veilig is.
- 4) Goede relatie tussen plasmaspiegel en effect/bijwerkingen
- 5) Het effect kan niet makkelijker gemeten worden met klinische waarneming

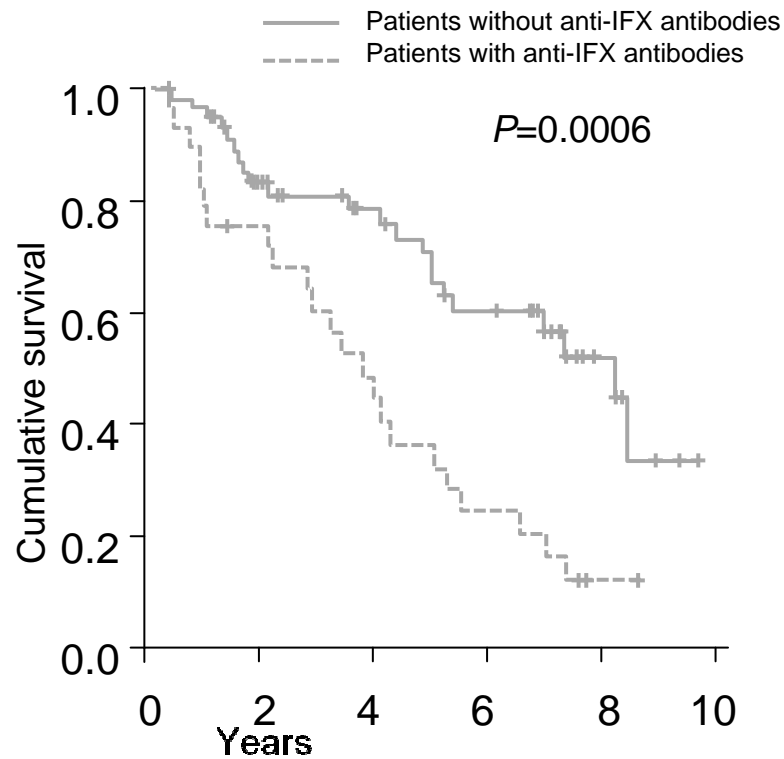
Variatie kinetiek I



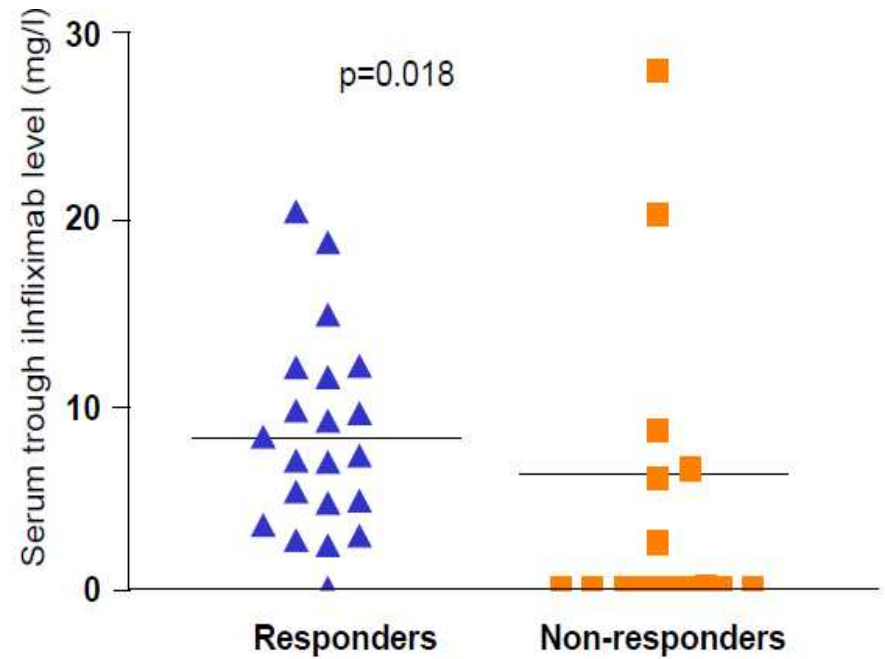
Variatie kinetiek II



Invloed immunogeniciteit infliximab

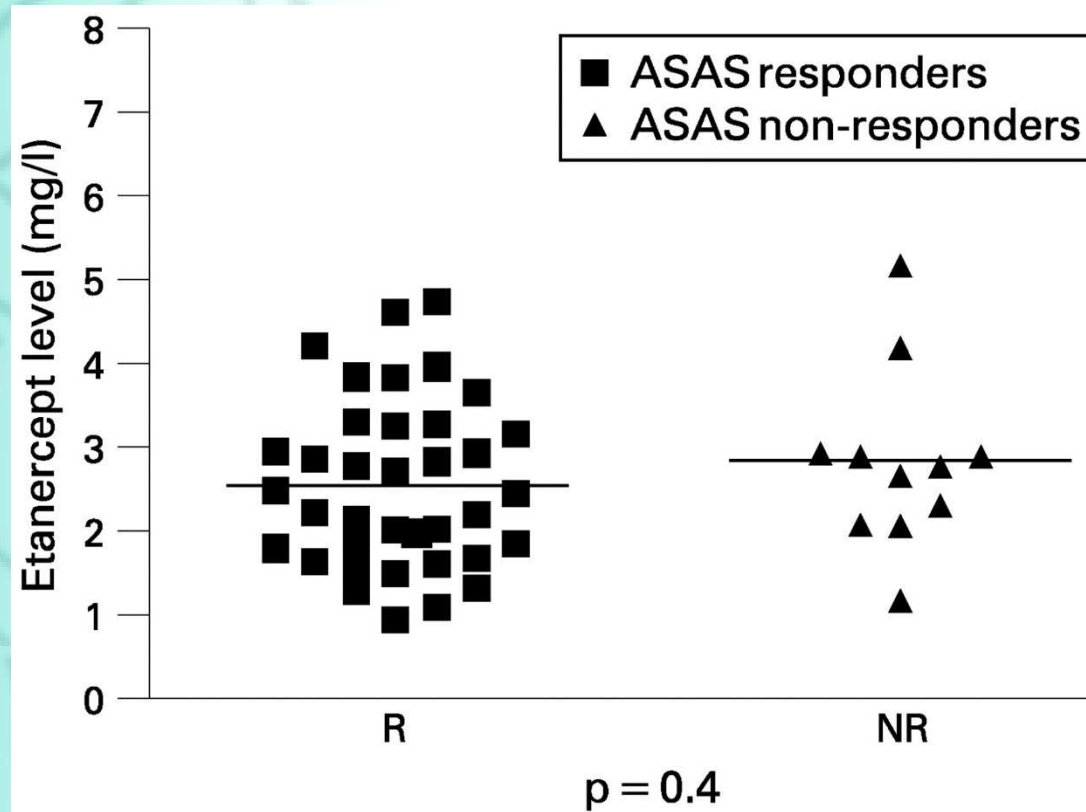


RA



AS

Geen verschil etanercept

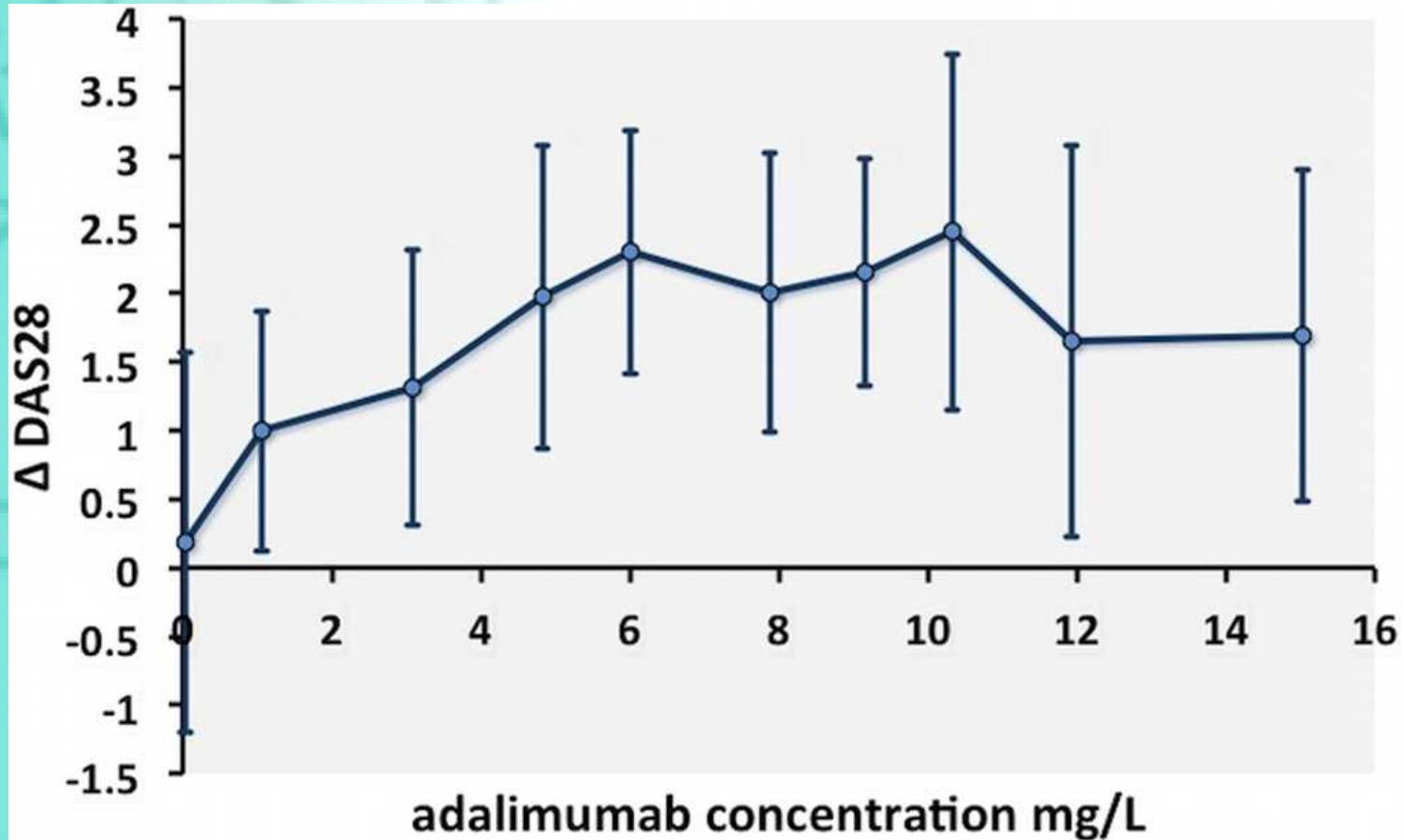


SA

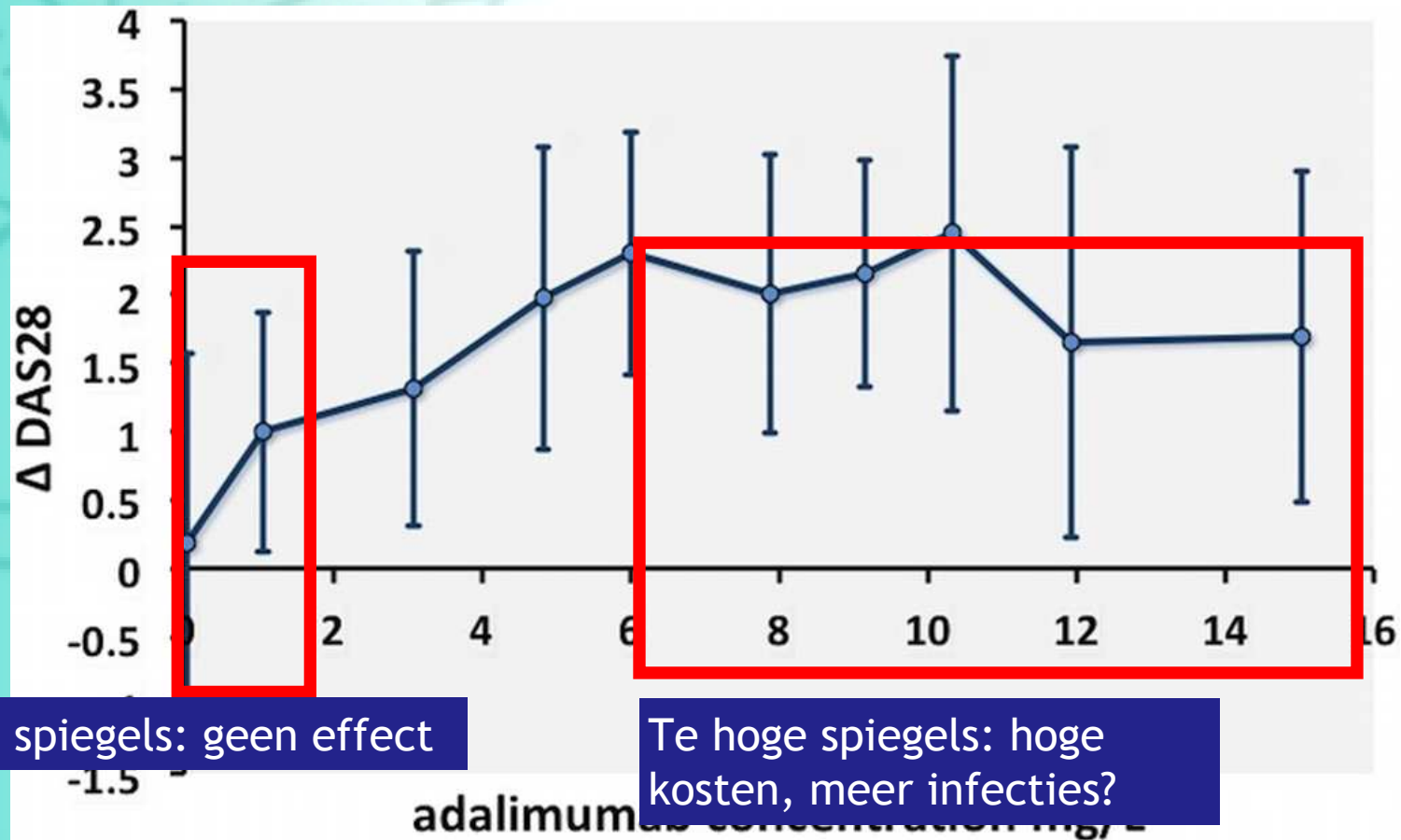
Eisen wanneer TDM mogelijkheden biedt:

- 1) Betrouwbare meetmethode
- 2) Grote variatie in kinetiek tussen personen
- 3) Er is een nauwe therapeutische breedte die kosteneffectief en veilig is.
- 4) Goede relatie tussen plasmaspiegel en effect/bijwerkingen
- 5) Het effect kan niet makkelijker gemeten worden met klinische waarneming

Goede relatie spiegel en effect:



Goede relatie spiegel en effect:



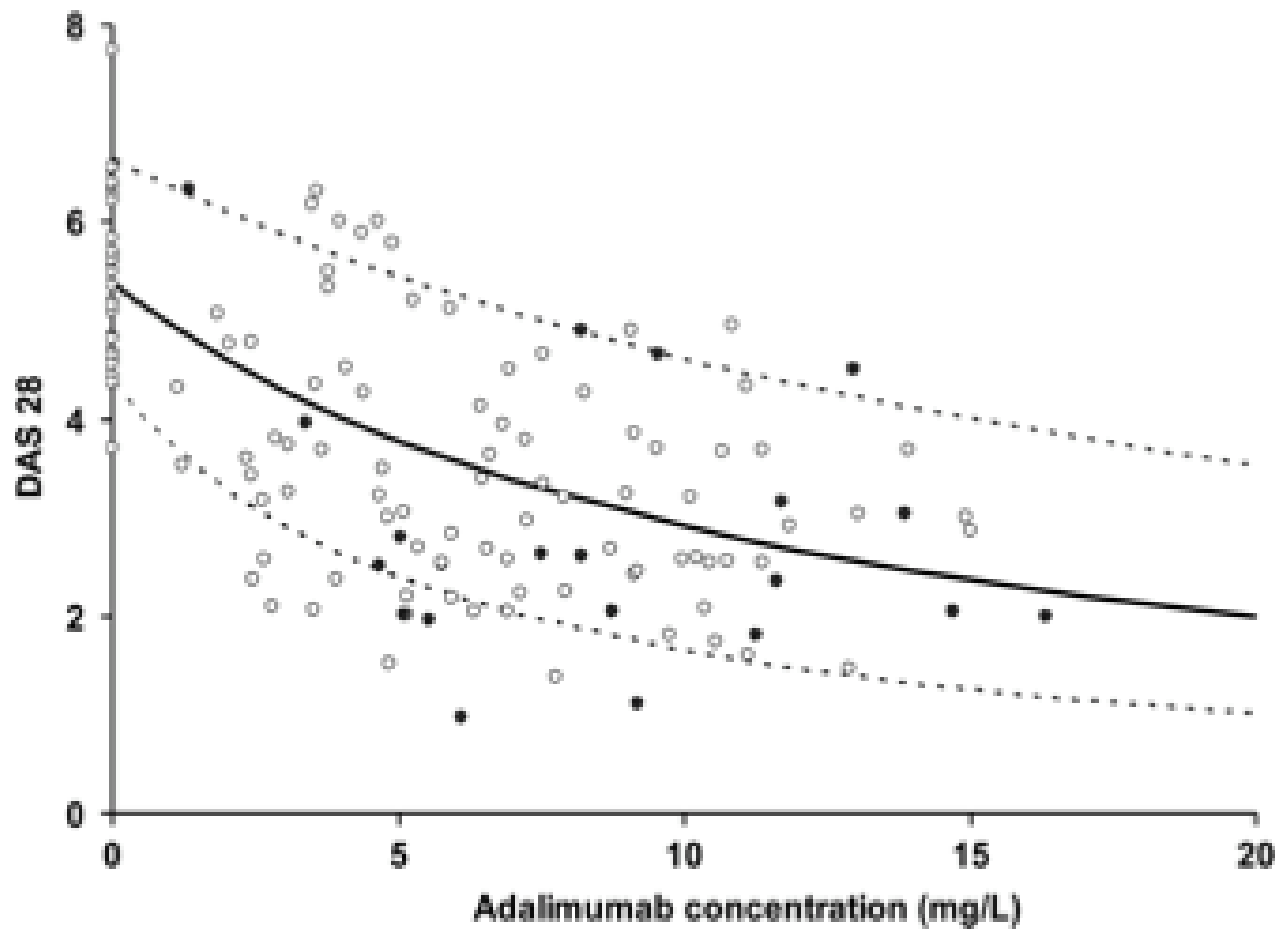
Geen spiegels: geen effect

Te hoge spiegels: hoge kosten, meer infecties?

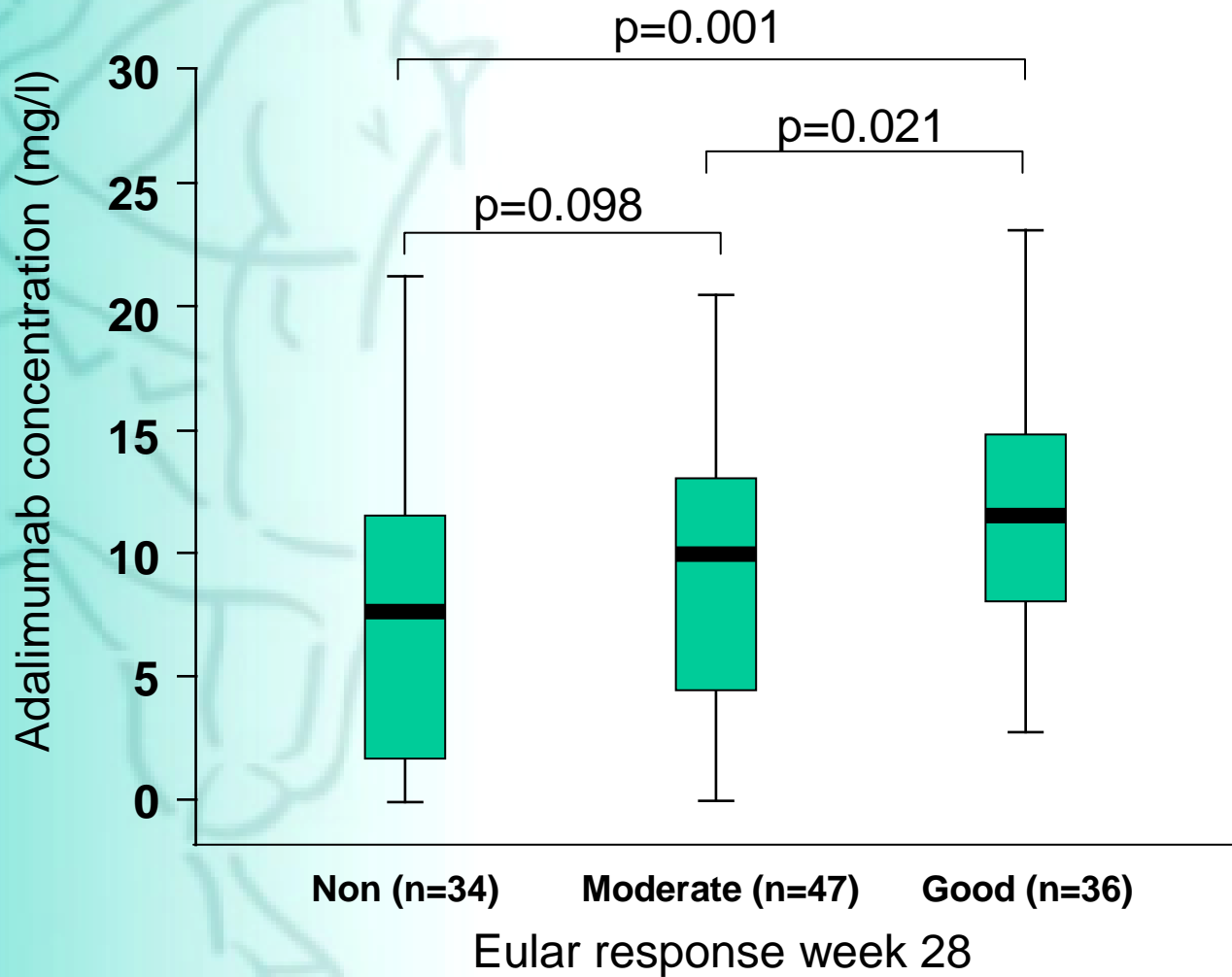
Eisen wanner TDM mogelijkheden biedt:

- 1) Betrouwbare meetmethode
- 2) Grote variatie in kinetiek tussen personen
- 3) Er is een nauwe therapeutische breedte die kosteneffectief en veilig is.
- 4) Goede relatie tussen plasmaspiegel en effect/bijwerkingen
- 5) Het effect kan niet makkelijker gemeten worden met klinische waarneming

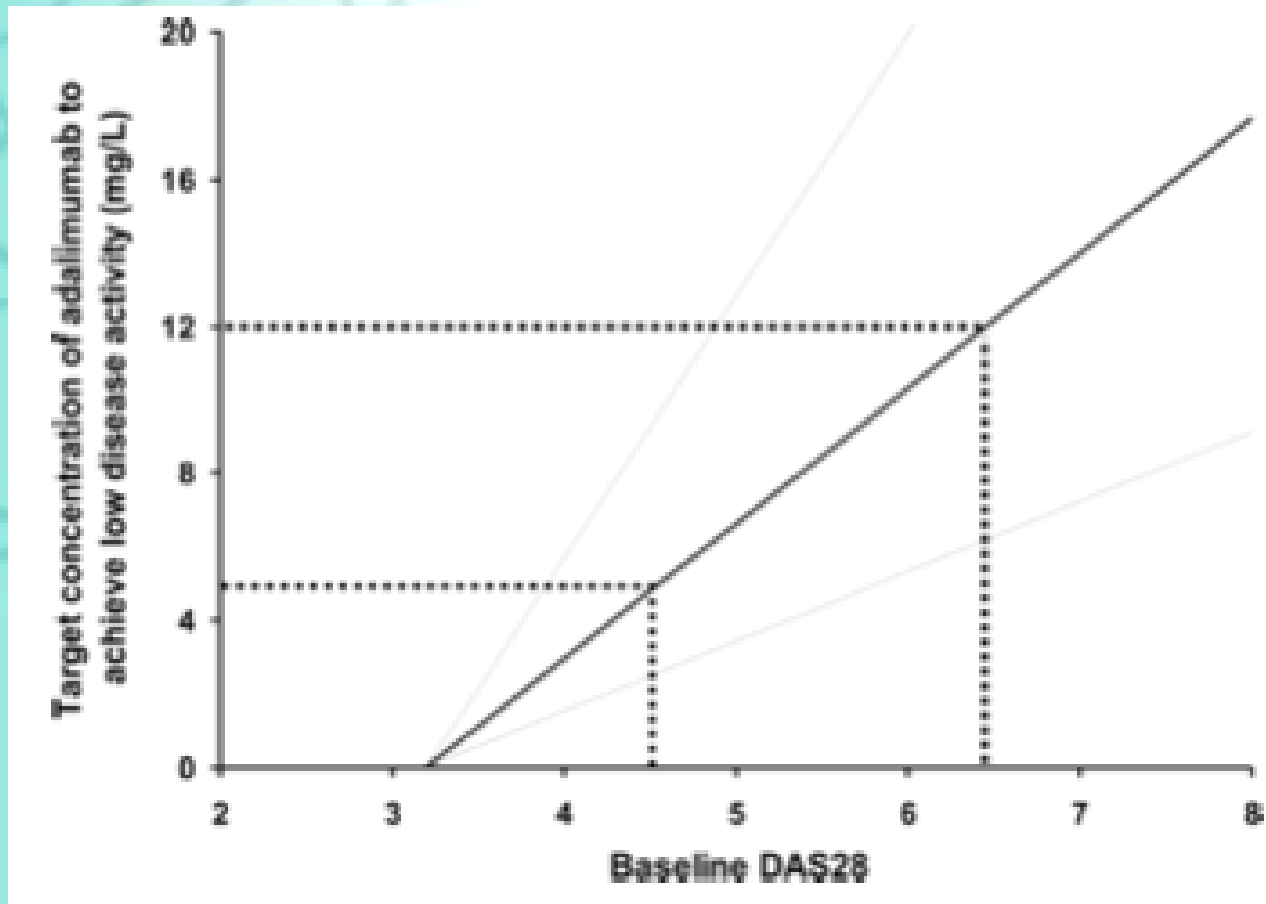
Goede relatie spiegel en effect:



Serum adalimumab concentraties en respons



Meer geïndividualiseerd:



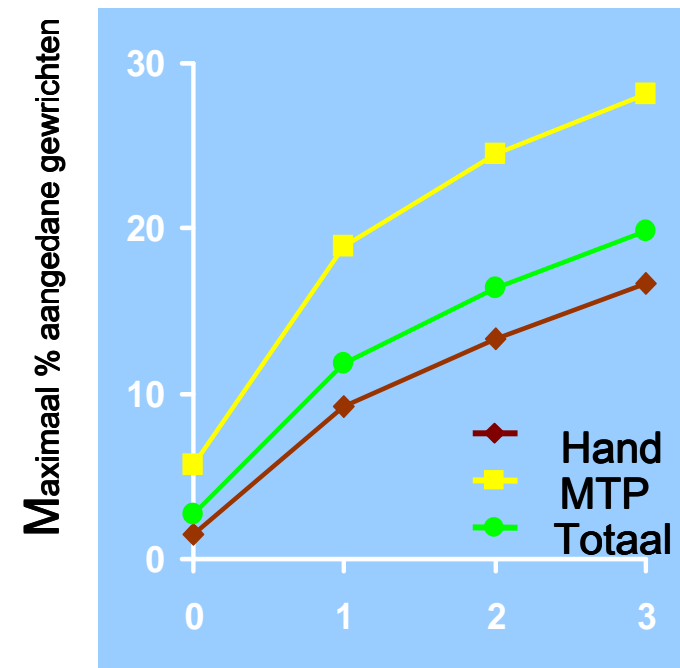
Eisen wanner TDM mogelijkheden biedt:

- 1) Betrouwbare meetmethode
- 2) Grote variatie in kinetiek tussen personen
- 3) Er is een nauwe therapeutische breedte die kosteneffectief en veilig is.
- 4) Goede relatie tussen plasmaspiegel en effect/bijwerkingen
- 5) Het effect kan niet makkelijker gemeten worden met klinische waarneming

Klinische waarneming:

DAS, maar spiegels zijn sneller

- Vroeg behandelen
- Geen onnodige kosten



van der Heijde DM et al. *J Rheumatol.* 1995;22:1792-1796.

Fuchs HA et al. *J Rheumatol.* 1989;16:585-591.

McQueen FM et al. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:350-356.

Inhoud:

- 1) Is TDM bij anti-TNF bij reumatische aandoeningen op theoretische gronden mogelijk
- 2) Wanneer is het toepasbaar en wat is de evidence?



Mogelijkheden Therapeutic Drug Monitoring

- Vroege predictie respons
- Keuze geneesmiddel bij switchen
- Opsporen overbehandeling



Mogelijkheden Therapeutic Drug Monitoring

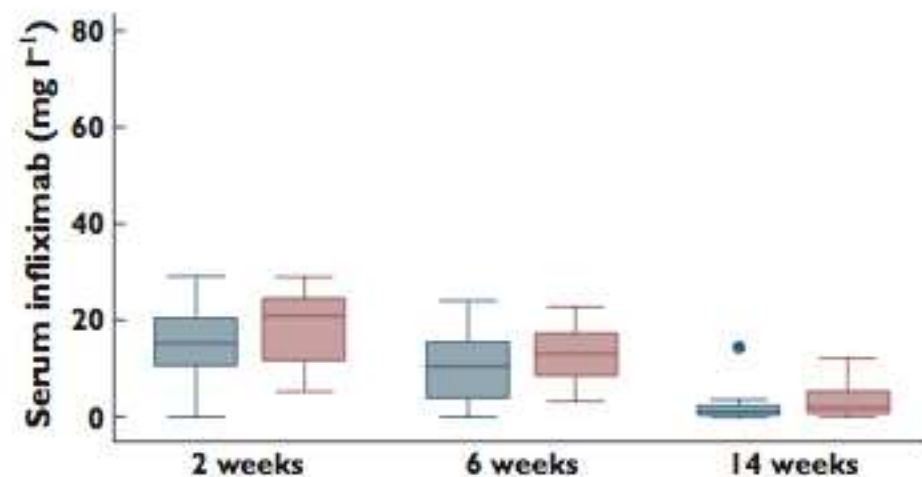
- Vroege predictie respons
- Keuze geneesmiddel bij switchen
- Opsporen overbehandeling

Voorspellen effect



Sint Maartenskliniek
NIJMEGEN

- 57 starters met infliximab behandeld op basis van ziekte-activiteit:
- Voorspelling % mensen dat onvoldoende reageert na 6 maanden:
 - Op basis ziekte-activiteit* : 49 %
 - Op basis ziekte-activiteit + spiegels* : 54%
- *Number needed to measure* : 20





Mogelijkheden Therapeutic Drug Monitoring

- Vroege predictie respons
- **Keuze geneesmiddel bij switchen**
- Opsporen overbehandeling

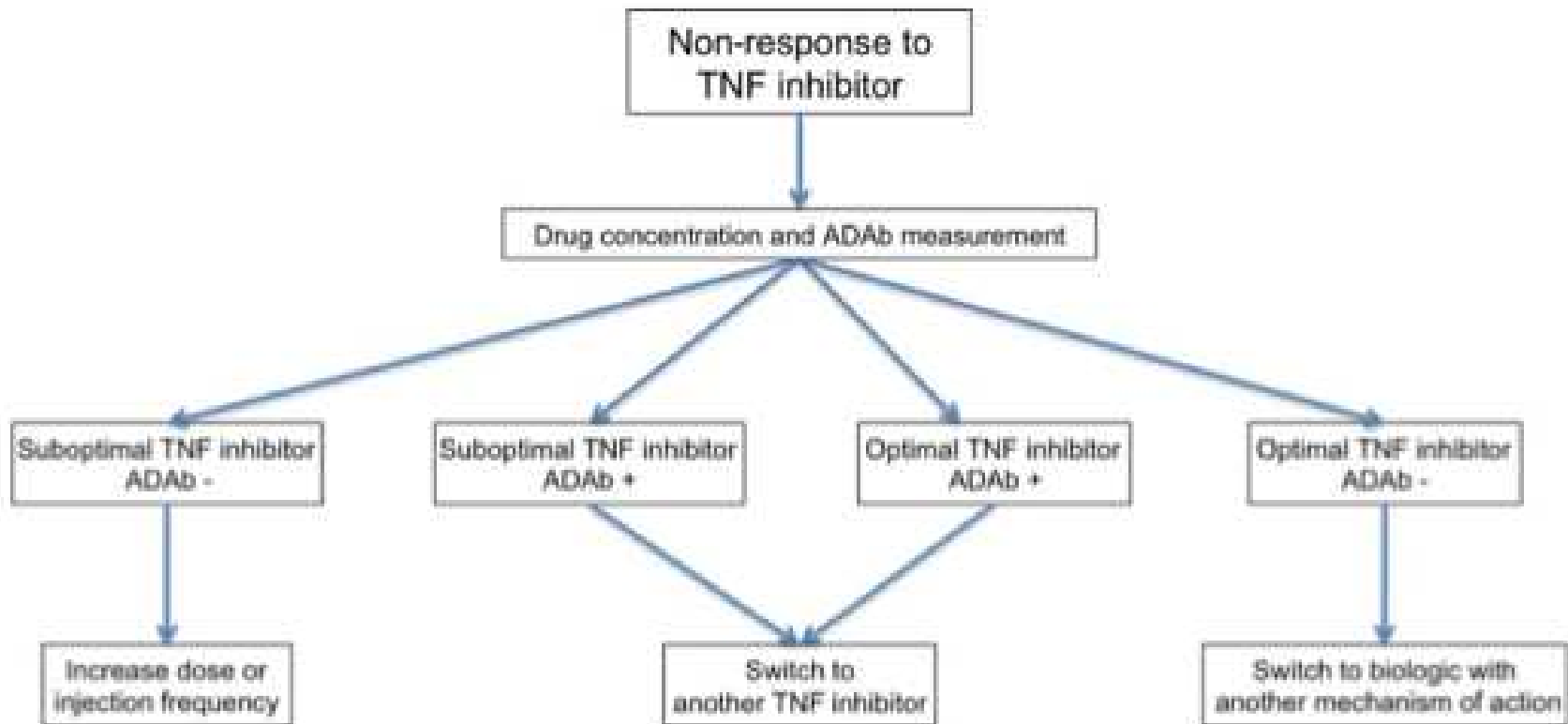
Naiïf versus Switchers naar etanercept

	Delta DAS28
anti-TNF-α naïve patients (n=161)	2,1 (SD1,3)
Switchers without immunogenicity (n=42, 47%)	1,2 (SD1.3)
Switchers with immunogenicity (n=47, 53%)	2,0 (SD1.3)

Voorspellen overbehandeling



Sint Maartenskliniek
NIJMEGEN



(kosten)effectief?
Bijna altijd
switchen

Bijna altijd switchen
Wat als start bv
Enbrel?
Of gewoon altijd
ander
mechanisme?

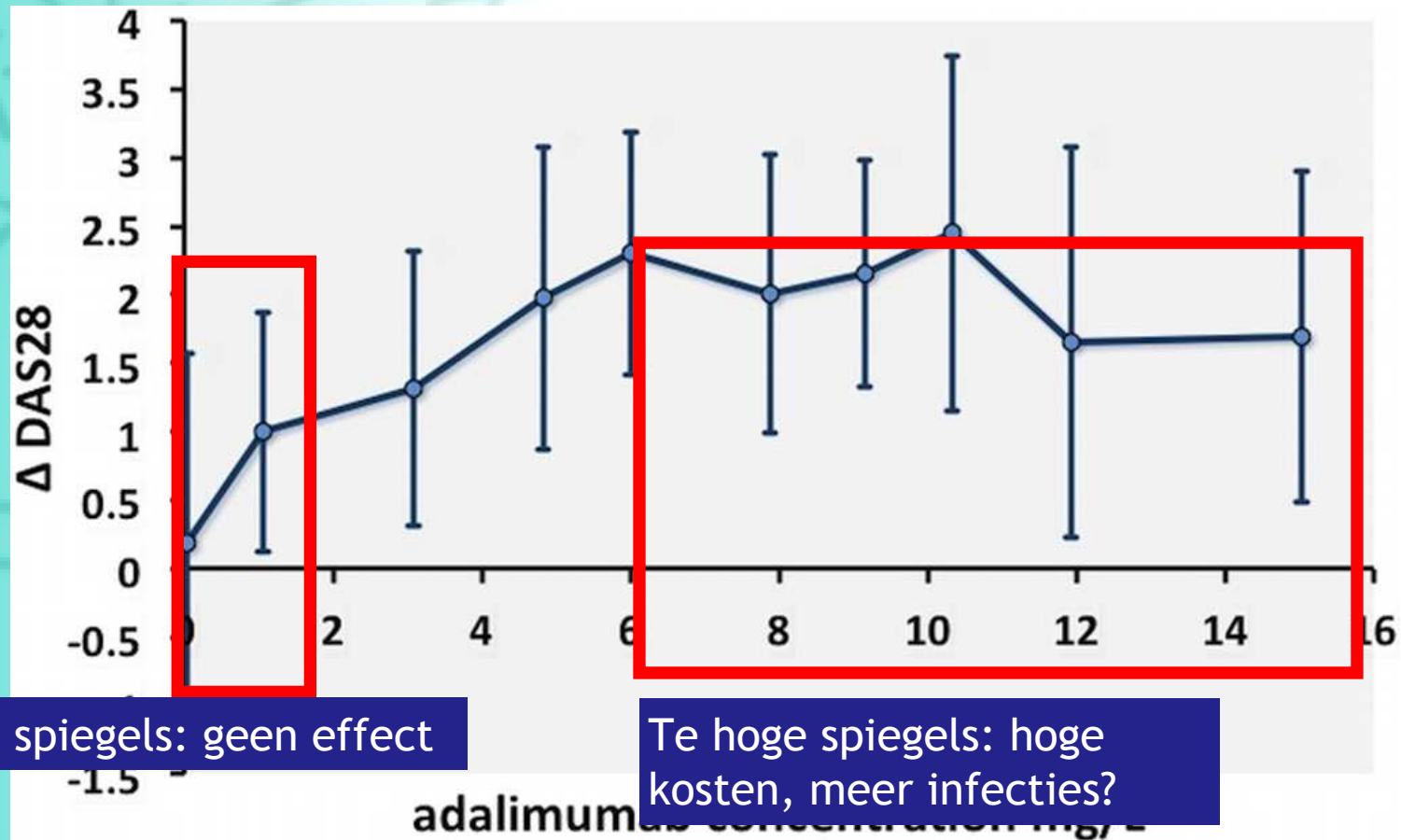
Bijna altijd switchen
Wat als start bv
Enbrel?



Mogelijkheden Therapeutic Drug Monitoring

- Vroege predictie respons
- Keuze geneesmiddel bij switchen
- **Opsporen overbehandeling**

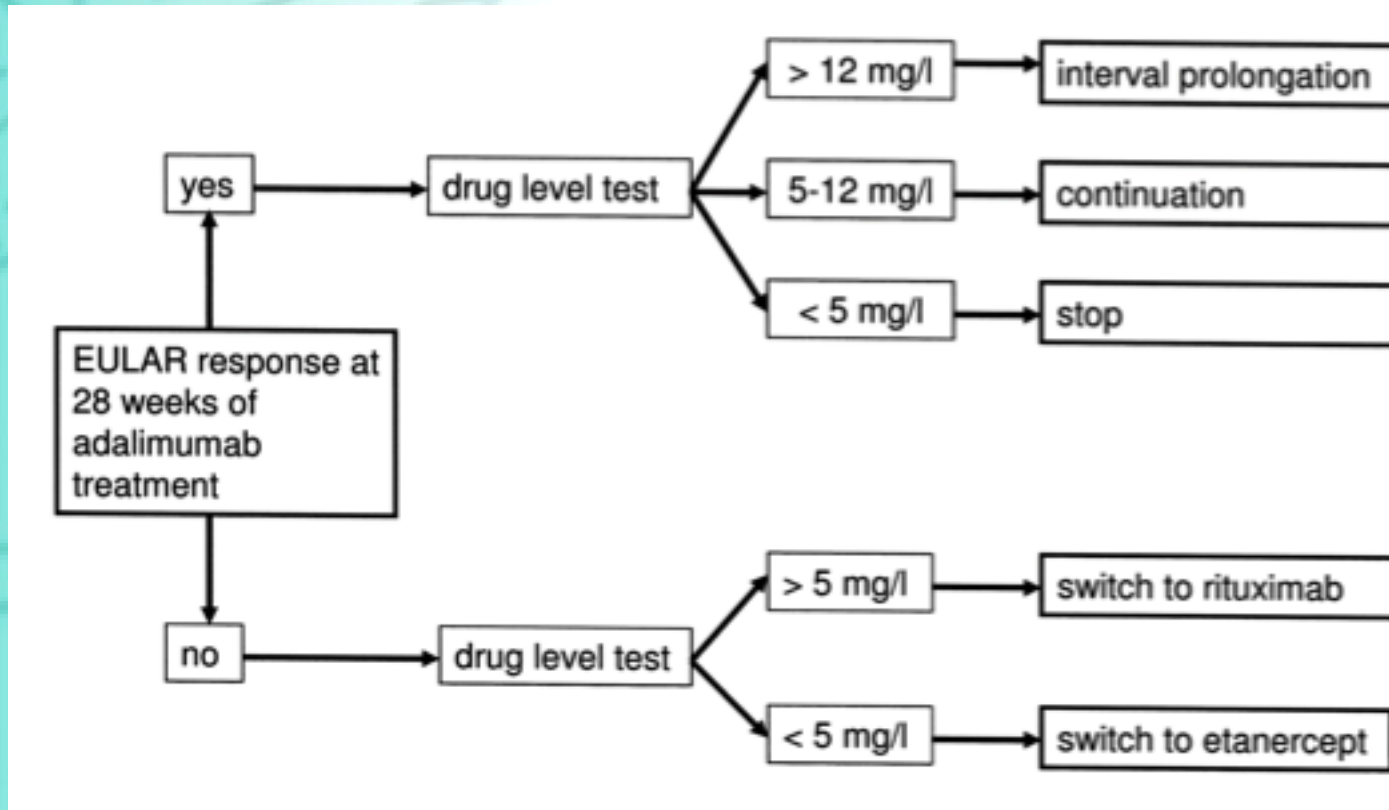
Goede relatie spiegel en effect:



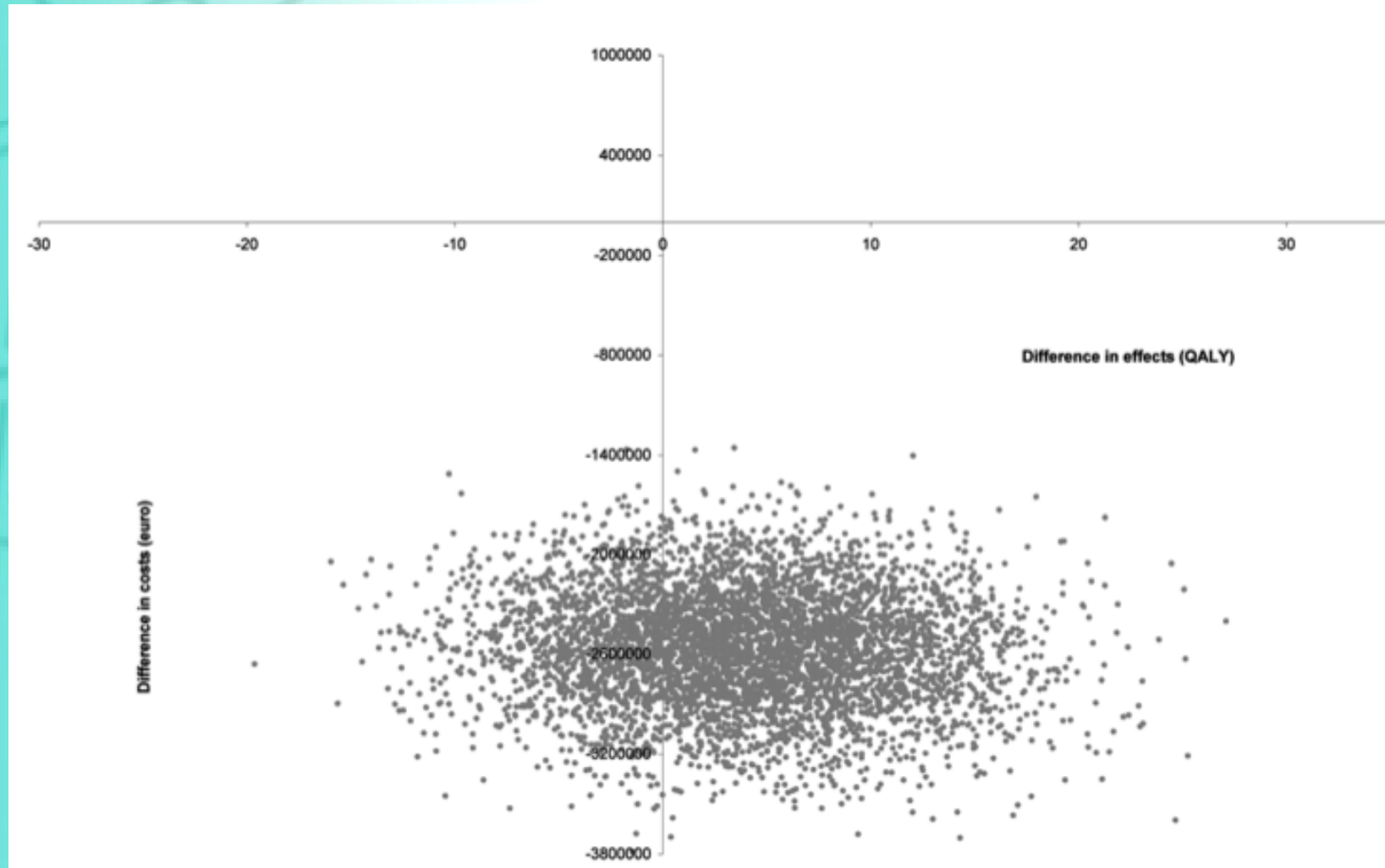
Geen spiegels: geen effect

Te hoge spiegels: hoge kosten, meer infecties?

Algoritme:



Kosten effectief:

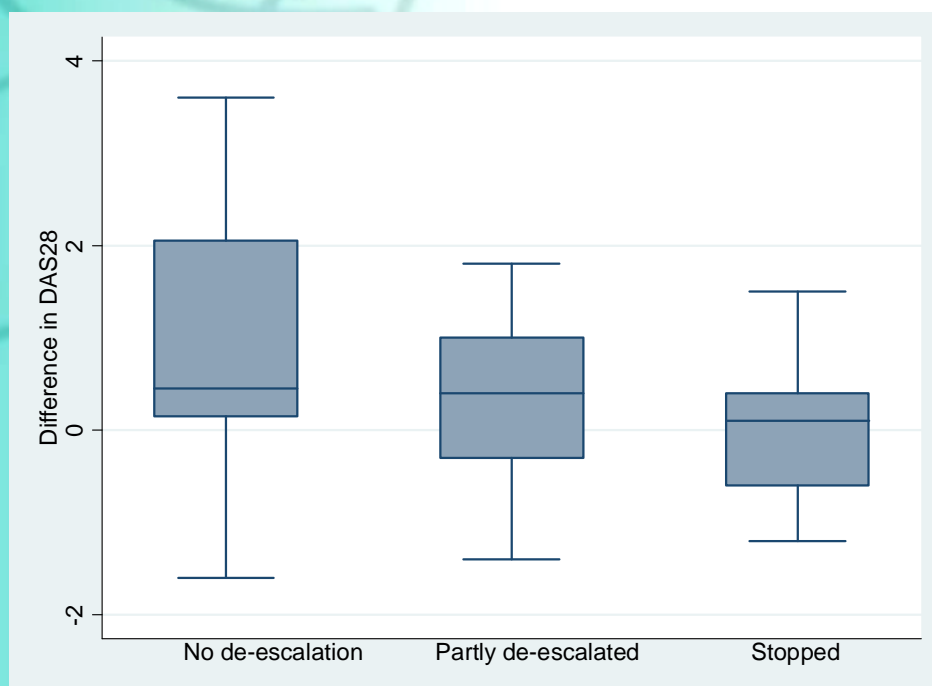


Invloed afbouwen op ziekte-activiteit



Sint Maartenskliniek
NIJMEGEN

51 patiënten: 16% kon worden gestopt, 46% afgebouwd
Gemiddeld 94 mg/patiënt minder infliximab



Toename DAS 28: 0.3

Voorspellen overbehandeling infiximab



Sint Maartenskliniek
NIJMEGEN

Category infiximab serum trough level	IFX cessation % (95%CI)	Partly down-titrated % (95%CI)	No down-titration % (95%CI)
Low IFX trough level*	17 (2-33)	30 (12-49)	53 (32-73)
High IFX trough level**	18 (0-36)	59 (35-82)	24 (3-44)
Normal IFX trough level	9 (0-26)	55 (25-84)	36 (8-65)

Voorspellen etanercept/adalimumab

ADALIMUMAB	Mean drug level at baseline µg/ml (SD)	Anti-drug antibodies (%)
Outcome at 18 months		
Stopped (n=11)	8.5 (2.8)	0
Dose reduced (n=15)	8.1 (5.2)	1 (7)
No dose reduction possible (n=16)	6.8 (4.1)	3 (19)

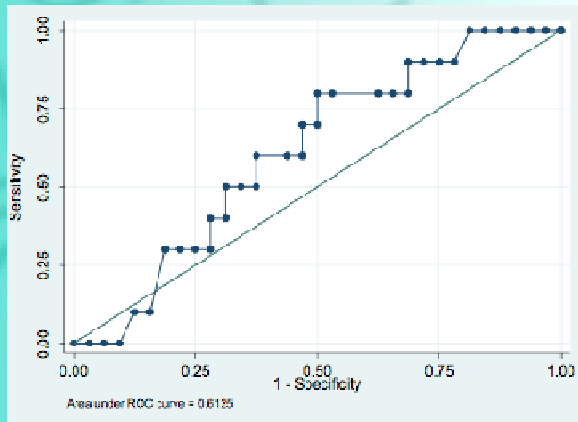
ETANERCEPT	Mean drug level at baseline µg/ml (SD)	Anti-drug antibodies (%)
Outcome at 18 months		
Stopped (n=11)	2.7 (1.3)	0
Dose reduced (n=37)	2.0 (0.9)	0
No dose reduction possible (n=28)	2.4 (1.0)	0

Etanercept en adalimumabspiegels zijn geen goede voorspellers voor afbouwen en stoppen. Een uitzondering hierop kunnen adalimumab dalspiegels zijn, als voorspellers voor het stoppen van adalimumab.

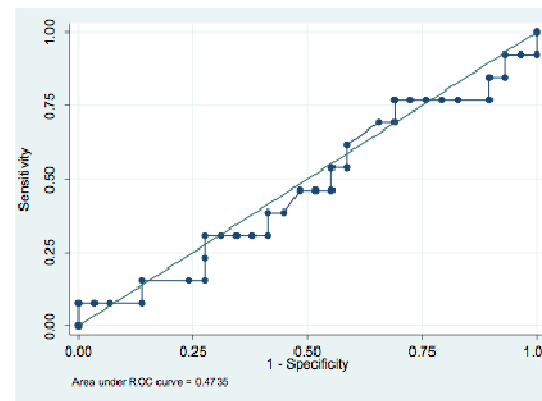
Voorspellen afbouwen/stoppen



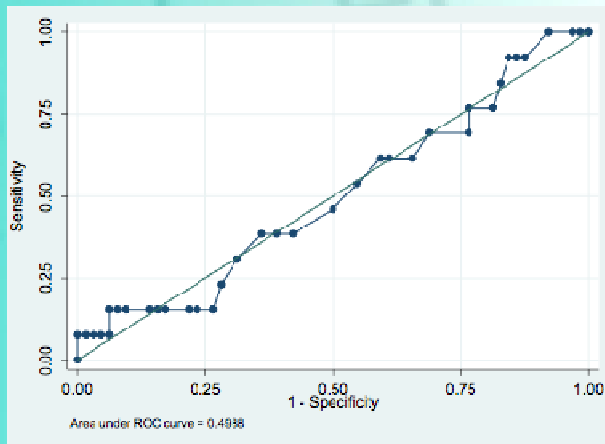
Sint Maartenskliniek
NIJMEGEN



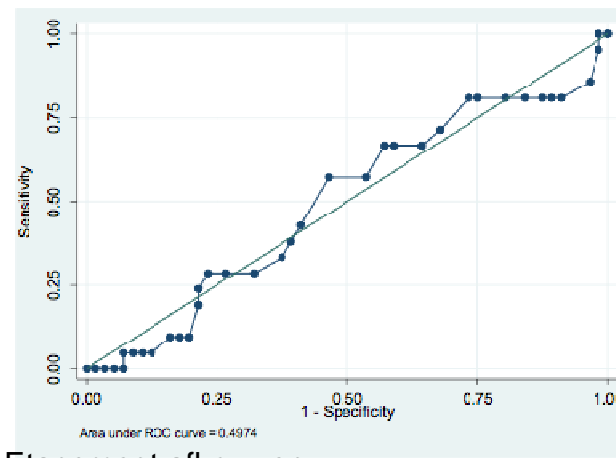
Adalimumab stoppen



Adalimumab afbouwen



Etanercept stoppen



Etanercept afbouwen

Van Herwaarden preliminary DRESS data

Voorspellen overbehandeling



Sint Maartenskliniek
NIJMEGEN

Category infliximab serum trough level	IFX cessation % (95%CI)	Partly down-titrated % (95%CI)	No down-titration % (95%CI)
Low IFX trough level*	17 (2-33)	30 (12-49)	53 (32-73)
High IFX trough level**	18 (0-36)	59 (35-82)	24 (3-44)
Normal IFX trough level	9 (0-26)	55 (25-84)	36 (8-65)

Therapietrouw DMARDs

Table 1. Adherence during the 2-year followup period for individual DMARDs and prednisone*

	Methotrexate	Leflunomide	Hydroxychloroquine	Sulfasalazine	All DMARDs	Prednisone
No. of patients who received the prescribed drug	76	35	29	8	107	56
Days prescribed	650 ± 185	503 ± 255	637 ± 205	577 ± 242	591 ± 198	603 ± 230
Days of electronic monitoring	451 ± 254	379 ± 269	494 ± 245	303 ± 334	421 ± 247	437 ± 263
Doses taken as prescribed, %	63 ± 20	71 ± 18	63 ± 23	58 ± 29	64 ± 19	70 ± 20
Underdosing, %	22 ± 18	24 ± 16	34 ± 23	41 ± 30	26 ± 19	27 ± 20
Overdosing, %	14 ± 10	4 ± 8	2 ± 2	1 ± 2	9 ± 8	3 ± 2

* Only 1 patient taking azathioprine was monitored (not shown). All disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) = patients receiving at least 1 DMARD. Except where indicated otherwise, values are the mean ± SD.



Conclusie

Conclusie

- Populatiegegevens dienen vertaald te worden naar behandelprotocol dat getest moet worden
- Meer gegevens over pK/pD
- NVR Richtlijn:

6. Het meten van de geneesmiddelconcentratie *kan* een hulpmiddel zijn bij het evalueren van de behandeling. Vooralsnog wordt routinematige bepaling in de dagelijkse praktijk niet aanbevolen.

