

Therapeutic drug monitoring van tumornecrose-factorantagonisten bij reumatoïde artritis

Bartholomeus J.F. van den Bemt ^{a*} en
Alfons A. den Broeder ^b

^a Apotheker/klinisch farmacoloog, Afdeling Farmacie, Sint Maartenskliniek, Nijmegen/Afdeling Farmacie, RadboudUMC, Nijmegen.

^b Reumatoloog/klinisch epidemioloog, Afdeling Reumatologie, Sint Maartenskliniek, Nijmegen/Afdeling Reumatologie, RadboudUMC, Nijmegen.

* Correspondentie: b.vandenbemt@maartenskliniek.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Dit artikel is ook gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie 2016;19(2):55.

Citeer als: van den Bemt BJF, den Broeder AA. Therapeutic drug monitoring van tumornecrosefactorantagonisten bij reumatoïde artritis. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:a1630.

Kernpunten

- Er wordt gesuggereerd dat therapeutic drug monitoring (TDM) gebruikt kan worden om de dosering van tumornecrosefactorantagonisten (TNF-blokkers) te optimaliseren bij patiënten met reumatoïde artritis (RA).
- Echter er zijn nauwelijks verschillen in geneesmiddelconcentraties tussen RA-patiënten bij wie TNF-blokkers wel of niet afgebouwd kunnen worden. Daardoor lijkt TDM om afbouwen te voorspellen niet opportuun.
- Ook TDM bij het voorspellen van effect na start van TNF-blokkers is onvoldoende onderbouwd.

Inleiding

Drie belangrijke ontwikkelingen hebben de behandelresultaten bij reumatoïde artritis (RA) aanzienlijk verbeterd. Allereerst heeft het principe van *hit hard, hit early* (vroeg starten met *disease-modifying antirheumatic drugs* [DMARD's]) de kans op blijvende schade en verminderd functioneren sterk verkleind in vergelijking met een conservatiever beleid [1-3]. De tweede ontwikkeling is het *treat to target*-paradigma, waarbij reumatologen zichzelf een doel stellen (remissie of lage ziekteactiviteit) en vervolgens het ziektebeloop bij de patiënt regelmatig monitoren (doorgaans met de *disease activity score* [DAS]) en de medicatie aanpassen

ABSTRACT

Therapeutic drug monitoring of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis

Therapeutic drug monitoring (TDM) of tumour necrosis factor inhibitors (TNFi) is being proposed as a useful tool for the clinician to further personalize anti-TNF treatment for patients with rheumatoid arthritis (RA). As (1) there are large interindividual differences between the pharmacokinetics of these drugs, as (2) there is an association between TNFi drug levels and clinical response on population level and as (3) dose-dependent infections and the high costs of these drugs demand for an as low as possible dosage, clinical scenarios have been proposed in which measurement of drug levels is expected to be valuable for predicting either effectiveness of a new treatment, or for identifying patients eligible for dose tapering. However, although several cross-sectional population-based studies are available, there is insufficient or contradicting evidence in RA patients that TDM-based therapies complementary to usual clinical treat-to-target care is superior to usual care with respect to better health outcomes or financial advantages.

tot het doel is bereikt [1-3]. De derde ontwikkeling is de toepassing van de biological-DMARD's (bDMARD's) bij inflammatoire reumatische aandoeningen. Deze middelen geven globaal bij een derde van de patiënten een goed klinisch effect, bij een derde een redelijk effect en bij een derde onvoldoende effect [1, 4]. De bDMARD's hebben hiermee de kans op het bereiken van remissie of lage ziekteactiviteit aanzienlijk vergroot [4].

Minimaal een derde van de patiënten heeft echter onvoldoende respons op de initiële biological, met als gevolg een langere periode van hoge ziekteactiviteit en mogelijk ook meer kans op blijvende radiologische schade. Om de periode van hoge ziekteactiviteit zo kort mogelijk te houden, is het wenselijk om al vooraf (of heel snel na starten van de behandeling) te weten wat bij deze specifieke patiënt de kans is op respons op het geneesmiddel, en welk geneesmiddel de beste kans op respons geeft. Op dit moment ontbreken nog de biomarkers die

vooraf kunnen aangeven welk middel bij welke patiënt effect zal hebben [5].

Naast de voorspelling van respons zou voorspelling van de juiste dosering zinnig zijn. Supratherapeutische doseringen zouden kunnen leiden tot een grotere kans op dosisafhankelijke bijwerkingen zoals infecties [6, 7]. Dosisverlaging of verruiming van het interval (inclusief de mogelijkheid om te stoppen) is ook voor de patiënt prettiger. Daarnaast zijn er maatschappelijke consequenties. Biologicals zijn duur (doorgaans in de geregistreerde dosering € 15.000 per jaar per patiënt). Wanneer een middel lager gedoseerd of gestopt kan worden, zou dit de kosten evenredig kunnen verlagen.

Zowel voor voorspelling van respons (ook na overschakelen op een andere biological) als voor inzicht in de juiste dosis (voorspellen van effect van afbouwen) zou *therapeutic drug monitoring* (TDM) een optie zijn. TDM lijkt aangewezen wanneer aan de volgende eisen wordt voldaan (aangepaste criteria op basis van Aarnoutse e.a. [8]):

- er is een gevalideerde analysemethode om het geneesmiddel te meten;
- er is een goede relatie tussen huidige serumconcentratie en toekomstige behandeluitkomst (na start, dosis-aanpassing of staken);
- het therapeutisch effect kan niet gemakkelijk worden voorspeld met andere klinische parameters of tests;
- de met TDM verkregen informatie moet behandelconsequenties hebben: duidelijke andere post-test-kans dan pre-test-kans op een relevante (on)behandelde uitkomst (effect, bijwerkingen) of op de doelmatigheid van de therapie, wat leidt tot een andere behandelbeslissing;
- de inzet van de test en de opvolgende behandelbeslissingen zijn kosteneffectief vergeleken met *usual care*.

Bovenstaande eisen kunnen momenteel redelijk goed worden getoetst voor de inzet van tumornecrosefactorantagonisten (TNF-blokkers) bij RA. In dit artikel gaan we in op de kinetiek van deze middelen en op de mate waarin ze bij RA-patiënten voldoen aan de bovenstaande eisen. Voor de evaluatie van TDM bij andere biologicals dan TNF-blokkers (zoals abatacept, rituximab en tocilizumab) en bij andere aandoeningen dan RA zijn op dit moment onvoldoende wetenschappelijke publicaties beschikbaar.

Farmacokinetiek

TNF-blokkers zijn antilichamen en dus grote eiwitten, die in het maagdarmkanaal nauwelijks worden opgenomen. Deze middelen worden dan ook uitsluitend parenteraal toegediend. Na distributie (bijna uitsluitend in het centrale compartiment, dus een verdelingsvolume van 3-6 liter) worden TNF-blokkers geklaard door opname/afbraak door fagocyten en/of lysosomen [9, 10]. De plasmaconcentraties van de TNF-blokkers variëren erg tussen en binnen individuele patiënten. Deze variatie komt met name door de hoeveelheid TNF- α op de plaats van de ontsteking (ziekteactiviteit) en door de aanwezigheid van antistoffen tegen het geneesmiddel zelf. Het immuunsysteem kan namelijk antilichamen aanmaken tegen het

geneesmiddel, waardoor dit sneller geklaard wordt, wat kan leiden tot lagere serumspiegels [11-13]. Daarnaast hebben sommige geneesmiddelen (zoals methotrexaat) invloed op de klaring van TNF-blokkers. Methotrexaat verhoogt mogelijk concentraties van TNF- α -blokkers en remt mogelijk de aanmaak van antistoffen tegen het geneesmiddel [14, 15].

Samengevat zijn de hoeveelheid TNF- α , de aanwezigheid van antistoffen tegen het geneesmiddel en comediatie de belangrijkste oorzaken van de variatie in klaring van TNF-blokkers tussen en binnen patiënten. Leeftijd, nierfunctie en leverfunctie lijken nauwelijks invloed te hebben. Lichaamsgrootte daarentegen heeft wel invloed op de concentratie van het geneesmiddel door een toegenomen distributievolume (figuur 1) [9].

Vereiste 1: gevalideerde analysemethode

Voor de meting van serumconcentraties van TNF-blokkers zijn gevalideerde analysemethoden beschikbaar. Hiermee wordt dus voldaan aan het eerste vereiste [16].

Vereiste 2: relatie serumconcentratie en toekomstig effect

Relatie tussen spiegel en effect

Meerdere dwarsdoorsnedestudies laten zien dat er op populatieniveau een relatie is tussen plasmaconcentraties van infliximab, adalimumab, golimumab en etanercept en hun klinisch effect op hetzelfde moment: hogere TNF-blokkerconcentraties zijn geassocieerd met meer effect [17-22]. Ofschoon tussen responders en non-responders vaak een statistisch verschil wordt waargenomen in gemiddelde TNF-blokkerconcentraties, zijn er zowel binnen de groep van responders als binnen de groep van non-responders grote verschillen gevonden tussen de plasmaconcentraties bij individuele patiënten (figuur 2) [23]. Hierdoor is het de vraag of de verschillen die op populatieniveau gevonden zijn, ook te vertalen zijn naar de klinische praktijk voor de individuele patiënt [24].

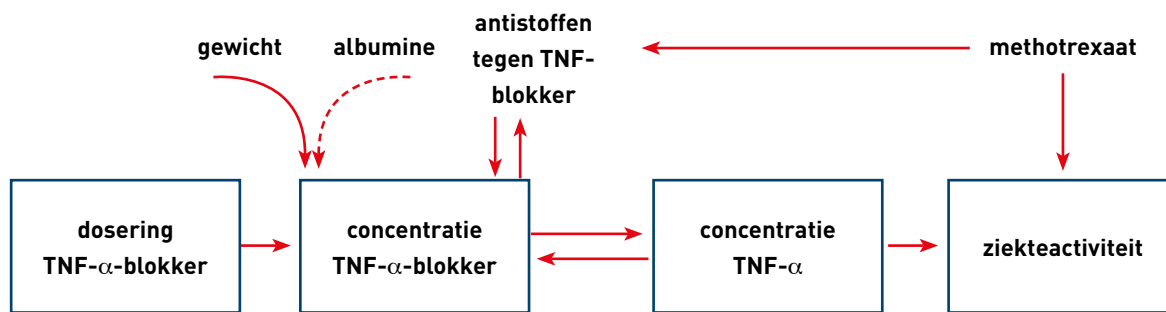
Relatie tussen antistoffen en effect

Meerdere studies laten ook zien dat de aanwezigheid van antistoffen tegen TNF-blokkers gemiddeld genomen leidt tot een verminderd effect [11, 12]. Evenwel is er bij mensen met antistoffen tegen TNF-blokkers ook sprake van een verlaagde of afwezige TNF-blokkerspiegel. De vraag is dan wat de meerwaarde is van het meten van antistoffen tegen TNF-blokkers. Ook de enorme variatie in beschikbare analysemethoden voor het meten van antistoffen maakt de interpretatie van de antistoftiters lastig. Omdat ten slotte deze antilichamen tegen TNF-blokkers niet op zichzelf behandelbaar zijn, zullen we deze niet separaat bespreken, maar ons richten op de TNF-blokkerspiegels.

Relatie tussen spiegels en bijwerkingen

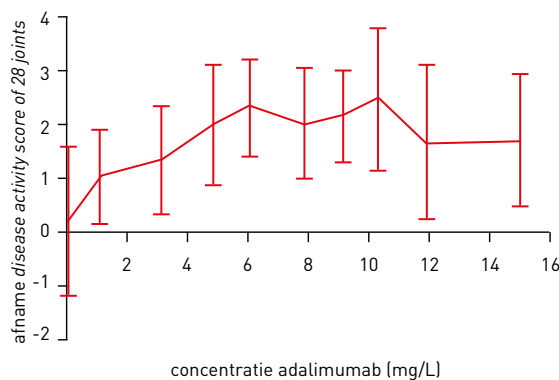
Er zijn nauwelijks (gepubliceerde) onderzoeken die

Figuur 1 Factoren die de kinetiek van TNF- α -blokkers beïnvloeden



TNF: tumornecrosefactor

Figuur 2 Relatie tussen afname van ziekteactiviteit en concentratie adalimumab



een relatie laten zien tussen het optreden van bijwerkingen en de concentratie TNF-blokker [9]. Wel lijkt er een verband te zijn tussen de dosis TNF-blokker en het optreden van infecties [6, 7]. Een eerder gevonden relatie tussen de dosis TNF-blokker en het optreden van maligniteiten kon niet bevestigd worden in andere studies [6, 24]. Al met al is toxiciteit enigszins dosisafhankelijk maar is het *number needed to harm* van standaard versus lage dosering TNF-blokker laag, bijvoorbeeld ongeveer 1 op 200 voor het optreden van ernstige infecties [25].

Een laatste evident dosisafhankelijke ‘bijwerking’ betreft de kosten. TNF-blokkers zijn dure therapieën die doorgaans in de geregistreerde dosering € 15.000 per jaar per patiënt kosten.

Vereiste 4: behandelconsequenties

De reumatoloog beschikt thans over diverse methoden om de huidige ziekteactiviteit te monitoren (zoals beoordeling van gewrichten, huid, ontstekingsparameters en radiologie) en voorts te objectiveren met behulp van instrumenten zoals de verschillende ziekteactiviteitscores (bijvoorbeeld de DAS) [1]. Omdat veel van deze methoden redelijk betrouwbaar, makkelijk uitvoerbaar, snel, goedkoop

en nauwelijks invasief zijn, rijst de vraag wanneer het toevoegen van TDM meerwaarde heeft boven deze klinische parameters en daarnaast ook nog kosteneffectief is (vereiste 5).

- Deze meerwaarde voor RA-patiënten zou kunnen blijken in de volgende situaties waar onzekerheid bestaat over een belangrijke klinische uitkomst in de nabije toekomst:
- voorspellen van de kans op goed effect na start van de TNF-blokkertherapie;
 - voorspellen van de kans op goed effect op verschillende volgende bDMARD's wanneer de huidige TNF-blokker onvoldoende respons geeft;
 - voorspellen of lage ziekteactiviteit behouden blijft na afbouwen of stoppen van de TNF-blokker;
 - beoordelen of er sprake is van therapieontrouw;
 - voorspellen of het ophogen van de dosis TNF-blokker zinvol is.

a. TNF-blokker starten

Normaal gesproken wordt 3-6 maanden na het starten van een TNF-blokker een inschatting gemaakt van het behandelresultaat. Wanneer iemand na 3-6 maanden onvoldoende reageert, zal de patiënt worden omgezet naar een andere (b)DMARD [1]. Omdat verschillende studies laten zien dat patiënten die niet responderen op een TNF-blokker, lagere geneesmiddelconcentraties hebben dan patiënten die wel responderen [16-22], bestaat er een theoretische mogelijkheid om de spiegel van een TNF-blokker te gebruiken om al eerder dan drie maanden na het starten van de therapie te kijken of patiënten wel of niet responderen. Hierdoor ontvangt een patiënt korter een niet-effectieve therapie. Overigens zou dit geen kosten schelen – hoewel dit wel eens wordt beweerd – omdat het alternatief het starten met een andere bDMARD is. Wel wordt een lange tijd met hoge ziekteactiviteit voorkomen. Ook moet opgemerkt worden dat bij hoge ziekteactiviteit standaard tijdelijk steroïden als overbruggingstherapie worden gegeven.

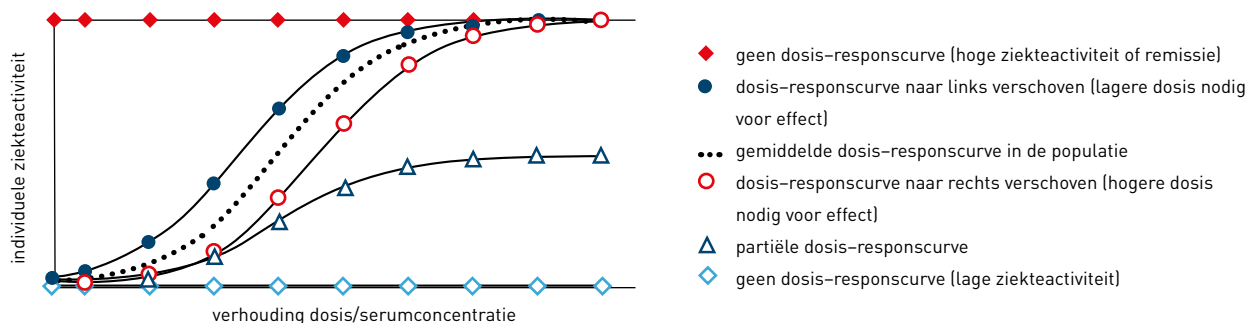
Op dit moment is er één studie bij RA-patiënten waarin de mogelijkheid van TDM bij het voorspellen van respons op TNF-blokkers is beoordeeld [26]. In deze studie, bij 57

Tabel 1 Afname van de DAS28 na start van etanercept bij al dan niet naïeve RA-patiënten

Eerder infliximab of adalimumab toegediend	ja (n = 89)		nee (n = 203)
• antistoffen tegen infliximab of adalimumab gevonden	ja (n = 47)	nee (n = 42)	
DAS28 ± standaarddeviatie	2,0 ± 1,3	1,2 ± 1,3	2,1 ± 1,3

DAS28: *disease activity score of 28 joints*; RA: reumatoïde artritis.

Figuur 3 Verschillen in de dosis-responscurve tussen patiënten bij wie de dosis TNF-blokker niet verlaagd kan worden, de dosis verlaagd kan worden en de TNF-blokker gestopt kan worden [33]



TNF: tumornecrosefactor

Tabel 2 Concentraties TNF-blokkers van patiënten bij wie het middel al dan niet kon worden gestopt of in dosis verlaagd

	TNF-blokker kon worden gestopt	Dosering van de TNF-blokker kon worden verlaagd	Dosering van de TNF-blokker niet kon worden verlaagd
Adalimumab (n = 42); <i>random timed</i> spiegel*; gemiddelde (SD)	8,5 (2,8)	8,1 (5,2)	6,8 (4,1)
Etanercept (n = 79); <i>random timed</i> spiegel*; gemiddelde (SD)	2,7 (1,3)	2,0 (0,9)	2,4 (1,0)
Infliximab (n = 51); dalspiegel; mediaan (IQR)	1,0 (0,3-1,1)	1,7 (0,5-5,1)	0,55 (0,03-2,25)

IQR: interkwartielafstand; SD: standaarddeviatie; TNF: tumornecrosefactor.

* Een *random timed* spiegel wordt bepaald op het moment dat de patiënt zich presenteert op de polikliniek. Hierbij geeft de patiënt wel aan wanneer zijn/haar laatste injectie gezet is, zodat duidelijk is of het een top-, tussen- of dalspiegel betreft. Aangezien bij deze patiënten de spiegel in *steady state* is, zijn en bleken de verschillen tussen deze spiegels beperkt.

patiënten die startten met infliximab, bleek dat patiënten die zes weken na start van de behandeling nog steeds een DAS > 4,2 hadden, ook na 14 en 26 weken onvoldoende repondeerden op infliximab. Een lagere DAS betekende echter niet automatisch dat patiënten dan wél voldoende repondeerden. Ook 57% van de patiënten met DAS < 4,2 bleek uiteindelijk niet goed te responderen. Dus alleen op basis van de ziekteactiviteit werd weliswaar een hoge sensitiviteit bereikt maar een matige specificiteit (49%).

Wanneer spiegels ingevoerd werden in dit algoritme bleek dat geen van de patiënten met een spiegel < 2,5 mg/L

repondeerde. Maar ook hier gold dat niet iedereen met een spiegel boven 2,5 mg/L voldoende respons had (67% van deze patiënten had onvoldoende respons). Wanneer de DAS en de spiegels gecombineerd werden, bleek dat bij 54% van de patiënten de non-respons voorspeld kon worden. Kortom: toevoeging van TDM verhoogt de specificiteit met 5% van 49% naar 54%. Dankzij TDM zou je hiermee dus bij 1 op de 20 bepalingen één extra niet-responderende patiënt kunnen identificeren nadat het derde infuus is gegeven (na zes weken) in plaats van na drie maanden. Klinisch gezien is het echter de vraag welke

meerwaarde het heeft iemand zeven weken eerder te kunnen identificeren als non-responder. Ook is deze studie nog maar één keer uitgevoerd en zal het algoritme eerst in een ander cohort gevalideerd moeten worden.

b. Overschakelen op volgende bDMARD

TDM zou theoretisch ook gebruikt kunnen worden om te voorspellen welke bDMARD gegeven zou kunnen worden wanneer iemand onvoldoende respondeert op de huidige TNF-blokker. De basis van deze gedachte komt uit de studies van Jamnitski e.a. en van Bartelds e.a. In het onderzoek van Jamnitski e.a. [18] werden 292 RA-patiënten gevolgd die startten met etanercept. Een deel van deze patiënten had vooraf al infliximab of adalimumab gehad, andere patiënten kregen etanercept als eerste bDMARD. Van de patiënten die eerder adalimumab of infliximab hadden gehad, waren antistofspiegels bepaald (tabel 1). Uit dit onderzoek bleek dat patiënten die antistoffen tegen infliximab of adalimumab vormden, even goed reageerden op etanercept (DAS-afname $2,0 \pm 1,3$) als patiënten die voor het eerst startten met etanercept (DAS-afname $2,1 \pm 1,3$). Mensen zonder antistoffen tegen infliximab of adalimumab in het serum hadden echter een beduidend geringere respons op etanercept (DAS-afname $1,2 \pm 1,3$). De studie van Bartelds e.a. [19] bevestigde deze resultaten. Hier toonden mensen die eerder behandeld waren met infliximab en geen infliximab-antistoffen vormden, minder respons op de volgende bDMARD adalimumab (DAS-afname $0,9 \pm 1,4$) dan mensen die wel infliximab-antistoffen hadden gevormd (DAS-afname $1,2 \pm 1,3$).

Deze bevindingen zouden verklaard kunnen worden uit het feit dat mensen die antistoffen tegen adalimumab of infliximab vormden, feitelijk nooit blootgesteld waren aan hun geneesmiddel, omdat door antistofvorming het geneesmiddel al snel geklaard was. Hierdoor hadden deze patiënten geen kans om te responderen. Feitelijk kregen deze antistofvormende patiënten met etanercept voor het eerst een daadwerkelijke blootstelling aan een geneesmiddel. Mensen die geen antistoffen hadden tegen de TNF-blokker, waren daarentegen wel blootgesteld en toonden desondanks minder vaak respons. Deze groep patiënten zou dus moeten overschakelen op een bDMARD met een ander mechanisme (abatacept, rituximab, tocilizumab). Hiermee zou deze studie gebruikt kunnen worden als argument om TDM te implementeren bij patiënten die onvoldoende reageren op hun TNF-blokker en moeten overschakelen, om zo de keuze voor het volgende bDMARD te bepalen.

Er zijn echter wel wat tegenwerpingen te maken. Zo zijn in deze publicaties geen sensitiviteit, specificiteit of (positief- dan wel negatief-) voorspellende waarden vermeld, maar wordt het verschil uitgedrukt in verschil in DAS-afname. Dit verhindert een duidelijk inzicht in de pre- en de post-test-kans op respons in de verschillende scenario's. Ook is de vraag hoe relevant dit is wanneer een andere volgorde van biologicals aangehouden wordt, bijvoorbeeld wanneer gestart wordt met TNF-blokkers

waartegen nauwelijks antistoffen worden gemaakt, zoals etanercept, golimumab en certolizumab, of wanneer na één TNF-blokker sowieso overgegaan wordt op een biological die niet aangrijpt op TNF- α .

c. TNF-blokker afbouwen of stoppen

Steeds meer studies laten zien dat de dosering van een TNF-blokker verlaagd kan worden bij RA-patiënten die langdurig remissie of lage ziekteactiviteit hebben bereikt, of dat de TNF-blokker zelfs helemaal gestopt kan worden [27-32]. Om deze reden beveelt de 2014-update van de biological-richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie aan om bij patiënten die TNF-blokkers gebruiken en een langdurig (ten minste 6 maanden) lage ziekteactiviteit hebben, te overwegen de dosering te verlagen of het doseerinterval te verlengen [1]. Grofweg bij twee derde van de patiënten met langdurig lage ziekteactiviteit lijkt dosisverlaging of stoppen mogelijk. Dit betekent echter ook dat bij een derde van de patiënten afbouwen van de standaarddosering niet mogelijk is. Wanneer bij deze patiënten geprobeerd wordt af te bouwen krijgt de patiënt een *flare*, wat naast tijdelijk ongemak ook mogelijk extra (zij het beperkte) gewrichtsschade kan veroorzaken.

Overigens is het goed te beseffen dat patiënten met een hoge gevoeligheid voor TNF-blokkers (weinig dosis nodig voor effect: dosis-responscurve naar links verschoven; figuur 3) wel kunnen afbouwen maar niet kunnen stoppen, terwijl patiënten met een vlakke dosis-responscurve (geen relatie tussen dosis en effect) helemaal kunnen stoppen, en dus ook gedeeltelijk kunnen afbouwen. Dit alles is mede gebaseerd op de aanname (en hier zijn ook aanwijzingen voor) dat het effect van een TNF-blokker bereikt wordt met een dalspiegel die boven de minimaal effectieve concentratie ligt [33].

Hier zijn dus theoretische gronden op basis waarvan we TDM een plaats zouden kunnen toekennen bij het voorspellen wie wel en wie niet succesvol kan afbouwen of stoppen. Immers, bij patiënten met hogere spiegels lijkt het aannemelijker dat de dosering verlaagd kan worden tot het therapeutisch venster bereikt is. Andersom lijkt het bij patiënten met lagere spiegels aannemelijk dat het middel gestopt kan worden, aangezien deze patiënten ondanks een te lage TNF-blokkerconcentratie in het bloed toch langdurig lage ziekteactiviteit bereikt hebben.

Studies in de reumatologie hebben deze aannames voornog niet eenduidig kunnen bevestigen. Zowel bij infliximab als bij adalimumab en etanercept lijkt er nauwelijks een verband te bestaan tussen de concentratie TNF-blokker in het bloed en de kans dat een patiënt succesvol kan afbouwen of stoppen (tabel 2) [30, 34, 35]. Hoge adalimumabspiegels vormen hierop mogelijk een uitzondering, omdat er aanwijzingen zijn dat mensen met hogere adalimumabconcentraties meer kans hebben om succesvol af te bouwen dan mensen met lagere adalimumabspiegels [34, 35]. Overigens is in de studie met etanercept en adalimumab gebruikgemaakt

van randomspiegels in plaats van dalspiegels, waardoor het voorspellend vermogen van dalspiegels onderschat zou kunnen worden. Evenwel blijkt, conform de verwachting, het verschil in top- en dalspiegels bij deze ingestelde patiënten in *steady state* klein, en daarnaast werd in een gevoeligheidsanalyse die zich richtte op verschillen in moment van bloedafname, geen verschil gevonden in de relatie tussen spiegel en effect [26, 34].

Alvorens het meten van adalimumab-dalspiegels geadviseerd kan worden bij het voorspellen van succesvol afbouwen, zal een replicatiestudie van eerder gevonden afkappa-waarden nodig zijn. Dan zal ook aangetoond kunnen worden of de verandering in post-test-kans zinvol is (als de kans op succesvol afbouwen bijvoorbeeld daalt van 60% naar 40% zal dat weinig invloed hebben op de keus om al dan niet af te bouwen) en of gebruik van de test kosteneffectief is.

d. Therapieontrouw beoordelen

Ofschoon meerdere studies laten zien dat therapietrouw bij reumatische aandoeningen in het algemeen ook bij TNF-blokkers suboptimaal is [36, 37], is er op dit moment onvoldoende gepubliceerde *evidence* om een duidelijke uitspraak te doen over de plaats van TDM bij de bepaling of verbetering van therapietrouw. Aangezien de klaring van TNF-blokkers mede bepaald wordt door de ziekteactiviteit, hoeft het voorsnog niet waar te zijn dat afwezigheid van spiegels ook therapieontrouw betekent, en dit verhindert een zinvolle bespreking van therapieontrouw met de patiënt. Ook speelt het geen rol bij intraveneuze therapieën omdat therapie(on)trouw evident is.

e. Dosis TNF-blokker verhogen

Het is denkbaar dat het verhogen van de dosering bij patiënten met te weinig effect zinvol zou kunnen zijn. Bij inflammatoire reumatische aandoeningen is de kans op respons na ophogen van een therapeutische dosis echter laag [38-40] terwijl er ook andere geneesmiddelen voorhanden zijn, die een hogere kans op respons hebben. Daarnaast is ophogen niet kosteneffectief en waarschijnlijk onveiliger (vanwege dosisafhankelijke bijwerkingen zoals infecties) dan het alternatief, een andere bDMARD starten [6]. Daarom raadt de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie dosisverhoging van TNF-blokkers bij reumatische aandoeningen af [1].

Conclusie

Ofschoon er grote interindividuele verschillen zijn in de farmacokinetiek van TNF-blokkers en er op populatieniveau een verband is gevonden tussen de concentratie van het geneesmiddel in het bloed en het effect van TNF-blokkers op hetzelfde moment, is er op dit moment nog onvoldoende *evidence* om TDM routinematig toe te passen bij de behandeling van reumatische aandoeningen met TNF-blokkers. In de huidige richtlijnen wordt dit dan ook niet aanbevolen [1]. Om de meerwaarde van TDM bij reumatische aandoeningen aan te tonen zijn prospectieve,

correct opgezette [41] studies nodig die de meerwaarde laten zien van TDM boven de huidige strategieën die zich baseren op ziekteactiviteit. ■

Literatuur

- 1 Richtlijn doelmatig gebruik van biologicals bij reumatoïde artritis, axiale spondyloarthritis en artritis psoriatica. 2014 update Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie; 2014 [geraadpleegd 2016 aug 5]. www.nvr.nl/wp-content/uploads/2014/11/NVR-Medicijnen-Update_Biologicals_richtlijn-23-6-2014.pdf.
- 2 Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. Utrecht/Alphen aan den Rijn: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO/Van Zuiden Communications; 2009.
- 3 Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 mrt;73(3):492-509.
- 4 Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 mrt;73(3):516-28.
- 5 Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 mei;55(5):826-39.
- 6 Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006 mei 17;295(19):2275-85.
- 7 Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015 jul 18;386(9990):258-65.
- 8 Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs*. 2003;63(8):741-53.
- 9 Ternant D, Bejan-Angoulvant T, Passot C, Mulleman D, Paintaud G. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies approved to treat rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 2015 nov;54(11):1107-23.
- 10 Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum*. 2005 apr;34(5 Suppl 1):12-8.
- 11 van den Bemt BJ, den Broeder AA, Wolbink GJ, et al. Anti-infliximab antibodies are already detectable in most patients with rheumatoid arthritis halfway through an infusion cycle: an open-label pharmacokinetic cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 jan 13;12:12.
- 12 Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 jul;66(7):921-6.
- 13 Zhuang Y, Lyn S, Lv Y, et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab in healthy Chinese subjects following a single subcutaneous

- administration in a randomized phase I trial. *Clin Drug Investig.* 2013 nov;33(11):795-800.
- 14 Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 sep;41(9):1552-63.
 - 15 Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis.* 2015 mrt;74(3):513-8.
 - 16 Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 mei;64(5):704-7.
 - 17 Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA.* 2011 apr 13;305(14):1460-8.
 - 18 Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis.* 2012 jan;71(1):88-91.
 - 19 Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010 mei;69(5):817-21.
 - 20 Daien CI, Daien V, Parussini E, Dupuy AM, Combe B, Morel J. Etanercept concentration in patients with rheumatoid arthritis and its potential influence on treatment decisions: a pilot study. *J Rheumatol.* 2012 aug;39(8):1533-8.
 - 21 Kneepkens EL, Plasencia C, Krieckaert CL, et al. Golimumab trough levels, antidrug antibodies and clinical response in patients with rheumatoid arthritis treated in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2014 dec;73(12):2217-9.
 - 22 Vande Casteele N, Buurman DJ, Sturkenboom MG, et al. Detection of infliximab levels and anti-infliximab antibodies: a comparison of three different assays. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 okt;36(8):765-71.
 - 23 Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, et al. Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2014 dec;73(12):2178-82.
 - 24 Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2012 sep 5;308(9):898-908.
 - 25 den Broeder AA, Schers HJ. Ernstige infecties bij gebruik van biologicals. Bij patiënten met reumatoïde artritis is risico slechts beperkt verhoogd. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2015;159:A9385.
 - 26 van den Bemt BJ, den Broeder AA, Wolbink GJ, et al. The combined use of disease activity and infliximab serum trough concentrations for early prediction of (non-)response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 dec;76(6):939-45.
 - 27 van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 sep 29;(9):CD010455.
 - 28 van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ.* 2015 apr 9;350:h1389.
 - 29 Ghiti Moghadam M, Vonkeman HE, ten Klooster PM, van Riel PL, van de Laar MA, Jansen TL. EULAR 2015: randomized trial of stopping TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis patients with stable remission or low disease activity in the Netherlands [poster abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):709.
 - 30 van der Maas A, Kievit W, van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, van Riel PL, den Broeder AA. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012 nov;71(11):1849-54.
 - 31 Fautrel B, Pham T, Alfaïate T, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis.* 2016 jan;75(1):59-67.
 - 32 Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013 mrt 16;381(9870):918-29.
 - 33 Fautrel B, den Broeder AA. De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): Why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 aug-dec;29(4-5):550-65.
 - 34 van Herwaarden N, Bouman CA, van der Maas A, et al. Adalimumab and etanercept serum (anti)drug levels are not predictive for successful dose reduction or discontinuation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015 dec;74(12):2260-1.
 - 35 Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, et al. Drug trough levels predict therapeutic responses to dose reduction of adalimumab for rheumatoid arthritis patients during 24 weeks of follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2016 jan;55(1):143-8.
 - 36 van den Bemt BJ, Zwikker HE, van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012 mei;8(4):337-51.
 - 37 Fidler HH, Singendonk MM, van der Have M, Oldenburg B, van Oijen MG. Low rates of adherence for tumor necrosis factor- α inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: results of a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2013 jul 21;19(27):4344-50.
 - 38 Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 mei;71(5):661-7.
 - 39 Pavelka K, Jarosova K, Suchy D, et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis.* 2009 aug;68(8):1285-9.
 - 40 van den Bemt BJ, den Broeder AA, Sniijders GF, et al. Sustained effect after lowering high-dose infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a prospective dose titration study. *Ann Rheum Dis.* 2008 dec;67(12):1697-701.
 - 41 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ.* 2015 okt 28;351:h5527.