

Personalised medicine in de reumatologie

R.F. VAN VOLLENHOVEN, M. L'AMI, G. WOLBINK

ACHTERGROND Personalised medicine, het op individueel niveau aangepast behandelen van elke patiënt, is een belangrijk doel binnen de geneeskunde.

DOEL Samenvatten van de ontwikkelingen op het gebied van personalised medicine in de reumatologie.

METHODE Een overzicht geven van de resultaten tot op heden en discussie van de verwachtingen voor de toekomst.

RESULTATEN In de reumatologie zijn vooral ontwikkelingen te noemen op drie gebieden: 1. therapeutic drug monitoring (het meten van de spiegels van medicamenten en het hieraan verbinden van consequenties voor de verdere behandeling); 2. het gebruik van biomarkers voor het kiezen van medicamenten (of het stoppen ervan); 3. het betrekken van de eigen waarnemingen van de patiënt bij de behandelkeuzes.

CONCLUSIE Op het gebied van personalised medicine is in de reumatologie vooruitgang geboekt.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)3, 146-150

TREFWOORDEN personalised medicine, predictoren, reumatische ziekten



ARTIKEL



Het begrip ‘*personalised medicine*’, ook wel ‘*precision medicine*’, heeft in de afgelopen jaren opgang gemaakt in de gezondheidszorg: het gebruiken van gedetailleerde informatie over de individuele patiënt om een voor die patiënt optimale keuze te maken wat betreft de behandeling.

Personalised medicine wordt vaak gezien als een tegenwicht voor *protocolised medicine*, het behandelen van de patiënt volgens een vastgelegd schema dat – overigens met uitsluitend goede bedoelingen – uitgaat van de optimale zorg voor grote groepen patiënten. Impliciet wordt bij personalised medicine veel gedacht aan het gebruiken van innovatieve moleculair-biologische methoden om informatie te verkrijgen (denk aan DNA-analyse, proteomica of metabolomica), en het integreren van zeer grote hoeveelheden informatie (big data). In de reumatologie zijn er op het gebied van de personalised medicine in de afgelopen jaren beslist vorderingen gemaakt, al zijn we wat deze ontwikkelingen betreft nog steeds in een vrij vroege fase.

Personalised medicine in de reumatologie

De reumatologische ziekten kenmerken zich in het algemeen door chroniciteit, complexiteit, een belangrijk aandeel van subjectieve symptomen, en hoge kosten voor de samenleving van zowel de ziekte (denk aan werkverzuim)

als de behandeling. Denk met name aan de *biologicals* – geneesmiddelen ontwikkeld en geproduceerd met recombinant-DNA en andere moleculaire technologieën, waardoor zeer grote specificiteit wordt verkregen, maar waardoor deze middelen ook bijzonder duur zijn. Vooruitgang bij het toepassen van personalised medicine is dus in de reumatologie zeer wenselijk, en gelukkig is er op ten minste drie gebieden inderdaad al het een en ander gebeurd.

THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Biologicals worden binnen de reumatologie voorgeschreven met een standaard geregistreerde dosis. Door verschillende factoren, zoals immunogeniteit, patiëntkenmerken en comediatie, kan de concentratie die bereikt wordt bij patiënten enorm verschillen. Een deel van de patiënten bereikt een concentratie die onvoldoende is om het aangrijpingspunt effectief te remmen, terwijl een ander deel een concentratie bereikt die onnodig hoog is. Lage concentraties kunnen het gevolg zijn van antistofvorming tegen de biological. De antistoffen tegen het medicijn verhinderen de binding met het aangrijpingspunt (van Schouwenburg e.a. 2013). Wanneer meer antistoffen tegen de biological gevormd worden dan er vrij medicijn overblijft, zal

een ineffectieve spiegel bereikt worden. Een andere biological, maar wel met hetzelfde aangrijpingspunt, kan geprobeerd worden wanneer een lage concentratie leidt tot ineffectiviteit (Bartelds e.a. 2010; Jannitski e.a. 2011). De kans bestaat dat immunogeniciteit geen grote rol speelt bij een tweede tumornecrosefactor(TNF)-inhibitor.

Behalve bij de invloed van immunogeniciteit kan een ondetecteerbare spiegel ook passen bij therapieontrouw. Dit kan voor de reumatoloog aanleiding zijn om therapie-trouw te bespreken, een principe dat ook bij niet-biologische geneesmiddelen geldt; een actueel voorbeeld uit de reumatologie is meting van hydroxychloroquinespiegels bij de systemische lupus erythematosus (SLE) (Costedoat-Chalumeau e.a. 2015).

Een goede relatie tussen de concentratie en de klinische respons is een voorwaarde om *therapeutic drug monitoring* (TDM) te kunnen gebruiken in de praktijk. Voor adalimumab, een TNF-inhibitor, is deze relatie bekend na een half jaar behandeling bij reumatoïde artritis (RA) en arthritis psoriatica (PsA) (Vogelzang e.a. 2014; Pouw e.a. 2015). Met als startpunt een actieve ziekte, laten de curves zien dat een concentratie hoger dan 5 µg/ml geen verdere verbetering oplevert in klinische respons; de curve is afgevlakt. Bij deze concentraties is TNF-blokkade maximaal. Bij concentraties hoger dan 5 µg/ml is meer medicijn aanwezig in het bloed dan nodig om TNF te blokkeren. Deze hoge concentraties zijn mogelijk gerelateerd aan een verhoogd risico op bijwerkingen en zijn niet gewenst in verband met de hoge medicijnkosten (Bejan-Angoulvant e.a. 2017).

In een recent uitgevoerde gerandomiseerde studie hebben we laten zien dat patiënten met RA die hoge adalimumab-concentratie bereiken veilig het dosisinterval kunnen verlengen zonder een verslechtering van de ziekteactiviteit (L'Ami e.a. 2017). Ander onderzoek suggereert dat patiënten die falen terwijl hoge concentraties zijn bereikt mogelijk beter kunnen switchen naar een biological dat een ander aangrijpingspunt bindt (Bartelds e.a. 2010; Jannitski e.a. 2011). TNF is immers voldoende geblokkeerd, maar ondanks dat is de ziekte actief gebleven.

Een concentratie boven de 5 µg/ml is dus niet nodig om TNF te blokkeren, zelfs niet bij een actieve ziekte. Echter, een concentratie van 5 µg/ml kan onnodig hoog zijn voor sommige patiënten. Onderzoek bij verschillende reumatische aandoeningen laat zien dat een deel van de patiënten succesvol kan stoppen met de biological wanneer de ziekte in remissie is (Allaart e.a. 2013; Tanaka e.a. 2015). Dit betekent dat het aangrijpingspunt klinisch irrelevant is geworden en, ongeacht de concentratie, de biological gestopt kan worden. Indien we het aangrijpingspunt goed zouden kunnen meten, zouden we kunnen onderbouwen welke patiënten met een rustige ziekte de dosering kunnen afbouwen.

AUTEURS

RONALD VAN VOLLENHOVEN, hoogleraar Reumatologie, Amsterdam Reumatologisch en Immunologisch Centrum ARC.

MEREL L'AMI, arts-onderzoeker, Amsterdam Reumatologisch en Immunologisch Centrum ARC.

GERT-JAN WOLBINK, reumatoloog, Amsterdam Reumatologisch en Immunologisch Centrum ARC.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. R.F. van Vollenhoven, Amsterdam Reumatologisch en Immunologisch Centrum ARC.

E-mail: r.vanvollenhoven@vumc.nl

Prof. Van Vollenhoven meldde als mogelijk strijdige belangen: research support en grants van AbbVie, Bristol-Myers Squibb, GSK, Pfizer en UCB; consultancy en honoraria van AbbVie, AstraZeneca, Biotest, Bristol-Myers Squibb, Celgene, GSK, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer en UCB.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-11-2017.

Niet voor alle biologicals is een goede relatie tussen de concentratie en de klinische respons beschreven. Daarom is nog niet voor elke biological vast te stellen vanaf welke concentratie meer medicijn aanwezig is in het bloed dan nodig om het aangrijpingspunt te remmen. Voor adalimumab, een veel voorgeschreven biological, laat onderzoek echter zien dat ruim 70% van de patiënten met RA en PsA een concentratie bereikt die hoger is dan nodig om TNF te blokkeren en ongeveer 10% van de patiënten heeft een ondetecteerbare medicijnspiegel (Pouw e.a. 2015). De behandeling van deze patiënten kan al in het eerste half jaar aangepast worden, waardoor we onnodige hoge medicijnkosten voorkómen. De kosten voor adalimumab, en ook voor andere biologicals, bedragen 10-15.000 euro per patiënt per jaar wanneer de standaard geregistreerde dosering wordt voorgeschreven. De maatschappelijke druk is daardoor groot om deze medicijnen verantwoord voor te schrijven. Onnodig hoge concentraties passen hier niet bij.

Voor de toekomst verwachten we dat *therapeutic drug monitoring* een steeds grotere rol zal gaan spelen in de reumatologische praktijk. Het meten van medicijnspiegels geeft de reumatoloog al vroeg in de behandeling informatie waarmee hij of zij de doelmatigheid van de behandeling met de biological kan verbeteren. De dosering kan aangepast worden wanneer onnodig hoge concentraties bereikt worden, of de reumatoloog kan gericht switchen dan wel stoppen met de biological aan de hand van de concentratie. In een later stadium van de behandeling, wanneer de

ziekte volledig in remissie is, kunnen we de behandeling verder optimaliseren op geleide van de ziekteactiviteit.

BIOMARKERS VOOR HET KIEZEN VAN BEHANDELING

Voor patiënten met actieve RA bestaan gelukkig een groot aantal verschillende behandelingsmogelijkheden, en in mindere mate geldt dit ook voor patiënten met andere inflammatoire ziekten van de gewrichten zoals PsA en met ontstekingsziekten in de wervelkolom, spondylarthritis. Naast een klein aantal traditionele antireumatische middelen zoals methotrexaat (MTX) zijn er momenteel negen verschillende biologicals (nog afgezien van de zgn. biosimilars), en dit voorjaar zijn twee januskinase (JAK)-remmers geregistreerd voor de behandeling van RA. Maar hoe te kiezen tussen al deze mogelijkheden?

Er wordt al lange tijd gehoopt dat biomarkers, in de eerste plaats proeven gedaan op serum, plasma of bloedcellen, belangrijke aanwijzingen zouden kunnen geven op individueel patiënteniveau over welke specifieke behandeling de grootste kans van slagen heeft.

Een praktisch voorbeeld geldt behandeling met de biological rituximab (MabThera), een monoklonaal antistofmolecuul dat B-lymfocyten elimineert en is goedgekeurd als behandeling voor RA. Al tijdens de oorspronkelijke klinische studies bleek dat het middel vooral goed werkt bij patiënten met RA die ook reumafactor (RF) in het bloed hebben, hetgeen bij ongeveer twee derde het geval is (Emery e.a. 2006). Een latere meta-analyse kon dit nog eens bevestigen (Isaacs e.a. 2013), en men kan dus zeggen dat reumafactor een biomarker is voor het voorspellen van behandelingsresultaat met rituximab.

De nauwkeurigheid van deze voorspelling is echter nog onvoldoende om de behandeling ook in individuele gevallen hierdoor (geheel) te laten sturen. Een verdere verfijning werd daarom gezocht in het onderzoeken van de 'interferonsignatuur', een combinatie van eiwitten die onder de invloed van type I-interferon in verhoogde mate worden uitgedrukt in de perifere leukocyten. Studies gedaan op onze afdelingen met steun van het Reumafonds toonden aan dat bij patiënten met een interferonsignatuur de kans op effectiviteit van rituximab aanzienlijk verkleind was, iets wat in de praktijk als een negatieve predictor zal kunnen gaan dienen (Thurlings e.a. 2010; Raterman e.a. 2012; de Jong e.a. 2015).

Een praktische klinische vraag voor de reumatoloog is voor welke patiënt behandeling met een anti-TNF-middel de voorkeur verdient boven het combineren van traditionele antireumatische middelen. Een Amerikaanse studie toonde aan dat het veel duurdere anti-TNF-middel etanercept op groepsniveau nauwelijks beter presteerde dan een combinatie van drie conventionele middelen (O'Dell e.a. 2013). Daar staat echter tegenover dat alle praktiserende

reumatologen legio voorbeelden kennen van patiënten bij wie de anti-TNF-middelen wel degelijk veel beter werkten dan de oudere antireumatica.

De verklaring voor deze schijnbare paradox is dat er zowel patiënten zijn voor wie de ene als voor wie de andere optie beter werkt. Maar hoe deze patiënten te identificeren? In een Zweedse studie werd de *multi-biomarker disease activity* (MBDA)-score getest. Dit is een combinatie van 12 serumbepalingen die dankzij technische innovatie op een heel klein volume serum uitgevoerd kunnen worden. Vervolgens wordt van de 12 metingen een gecombineerde score afgeleid. Deze score wordt in de VS aangeboden als een meting van ziekteactiviteit bij de RA, maar de vraag bij het Zweedse onderzoek was of deze combinatie ook kon voorspellen bij wie de anti-TNF-optie beter zou werken en bij wie de conventionele behandeling. Dit bleek inderdaad het geval te zijn: 58% van de patiënten bij wie de MBDA-score hoog was, had baat bij anti-TNF en slechts 36% bij conventionele behandeling ($p < 0,001$), terwijl voor patiënten met een lage score de conventionele behandelingen niet slechts even goed, maar zelfs beter waren dan het biologische middel (79% tegen 44%) (Hambardzumyan e.a. 2017).

Voor patiënten met RA bij wie een (biologische) behandeling goed functioneert, komt na verloop van langere tijd de vraag op of de behandeling ook gestaakt kan worden. Het voordeel voor de patiënt zou natuurlijk zijn dat het leven aangenamer wordt zonder het innemen van medicijnen en dat eventuele risico's worden vermeden. Voor de samenleving zou dit, met name bij de biologicals, aanzienlijke besparingen kunnen opleveren. Het grote nadeel van het stoppen van een goed fungerende therapie is natuurlijk dat de ziekte kan terugkeren. Maar hoe groot is die kans? En bij welke individuele patiënt moet het dan wel of niet geprobeerd worden?

Een recente studie in Duitsland toonde aan dat het stoppen van succesvolle antireumatische behandeling mogelijk was bij circa 66% van de patiënten (Haschka e.a. 2016), maar misschien nog belangrijker, dat de MBDA-score een betrouwbare aanwijzing gaf op individueel patiënteniveau of het stoppen wel of niet zou gaan lukken: 64% van degenen met een hoge MBDA-waarde had een opflakking van de ziekte na stoppen, tegen slechts 25% van de patiënten met een lage MBDA-waarde (Rech e.a. 2016).

PERSONALISED MEDICINE MET PATIENT-REPORTED OUTCOMES

De reumatische ziekten kenmerken zich door een nadrukkelijke subjectieve symptoombeleving door de patiënt. Het is daarom niet meer dan vanzelfsprekend voor de reumatoloog om de ervaring van de patiënt ook kwalitatief en kwantitatief mee te nemen in de beoordeling, en te betrekken bij beslissingen over de therapie. Traditioneel werd dit in de reumatologie informeel en kwalitatief

gedaan ('hoe voelt u zich vandaag?'), maar in klinische studies is het al zeer lang gebruikelijk hiervoor specifieke *patient-reported outcomes* (PRO's) te gebruiken, bijvoorbeeld een visuele-analoge schaal (VAS) of vragenformulieren zoals de *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI). In recente tijden is het meer en meer gebruikelijk geworden voor reumatologen ook zulke PRO's te gebruiken in de dagelijkse praktijk.

PRAKTIJKVOORBEELD

Patiënte A, een 56-jarige vrouw met RA, werd ter controle gezien. De arts vroeg haar naar de ziekte en ze zei het heel redelijk te maken. Echter, de arts had via het elektronische dossier ook toegang tot de PRO's die patiënte al vóór de visite digitaal had ingevuld. Hier had ze vrij hoge pijn en vermoeidheid aangegeven, en de functieschatting via HAQ-DI toonde aan dat zij in het dagelijkse leven veel hinder ondervond van de ziekte, hetgeen een jaar eerder niet geval was. Bij doorvragen vanuit deze gegevens bleek dat patiënte vanwege bijwerkingen haar geneesmiddelen lang niet altijd innam, iets wat ze liever niet had willen vertellen. Toen dit boven water was gekomen, kon een alternatieve behandeling worden gestart, met gerede hoop dat ze zich spoedig beter zou voelen.

Daarnaast biedt de technologie ongekende mogelijkheden hier verdere vooruitgang in te boeken. Binnen het Amsterdam Reumatologisch en Immunologisch Centrum ARC wordt momenteel de ReumaApp geïntroduceerd, een gemakkelijke mogelijkheid voor de patiënt om in realtime data aan te leveren over de ziektebeleving, informatie die

door de specialist kan worden gebruikt bij het kiezen van de optimale behandeling (Catarinella & Bos 2016).

Daarnaast wordt gewerkt aan de implementatie van het *patient-reported outcomes measurement information system* (PROMIS), waarvan nu een Nederlandse versie bestaat (Terwee e.a. 2014). Dit systeem biedt via computergestuurd adaptief testen (CAT) de mogelijkheid om van elke individuele patiënt met zo weinig mogelijk vragen een nauwkeurig beeld te verkrijgen van de situatie wat betreft het functioneren, pijn, vermoeidheid, etc. (Crins e.a. 2015; 2016; 2017). Uiteindelijk zal het gebruik van digitale middelen zoals de ReumaApp en geavanceerd gebruik van PRO's via PROMIS/CAT kunnen leiden tot meer en meer persoonlijke behandeling van de patiënt in de reumatologie.

Conclusie

Op het gebied van de personalised medicine is in de reumatologie in de afgelopen jaren vooruitgang geboekt. Door het meten van de serumspiegels van antireumatische geneesmiddelen (therapeutic drug monitoring) zal met name bij het gebruiken van de biologicals effectiever en kosteneffectiever kunnen worden behandeld. Voor sommige antireumatische behandelingen zullen biomarkers meer en meer kunnen worden gebruikt om de behandeling op individueel niveau te sturen. En ook het gebruik van moderne digitale technologieën voor het verkrijgen van informatie van de patiënt zelf zal bijdragen tot een steeds meer aan het individu aangepaste behandeling in de reumatologie.

LITERATUUR

- Allaart CF, Lems WF, e.a. The BeSt way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (4 Suppl 78): S14-8.
- Bartelds GM, Wijbrandts CA, e.a. 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; 69: 817-21.
- Bejan-Angoulvant T, Ternant D, e.a. Brief report: relationship between serum infliximab concentrations and risk of infections in patients treated for spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 108-13.
- Catarinella FS, Bos WH. Digital health assessment in rheumatology: current and future possibilities. *Clin Exper Rheumatol* 2016; 34 (5 Suppl 101): S2-4.
- Costedoat-Chalumeau N, Le Guern V, Piette JC. Routine hydroxychloroquine blood concentration measurement in systemic lupus erythematosus reaches adulthood. *J Rheumatol* 2015; 42: 1997-9.
- Crins MH, Roorda LD, e.a. Calibration and validation of the Dutch-Flemish PROMIS Pain Interference Item Bank in patients with chronic pain. *PloS one* 2015; 10(7): e0134094.
- Crins MH, Roorda LD, e.a. Calibration of the Dutch-Flemish PROMIS Pain Behavior Item Bank in patients with chronic pain. *Eur J Pain* 2016; 20: 284-96.
- Crins MHP, Terwee CB, e.a. The Dutch-Flemish PROMIS Physical Function item bank exhibited strong psychometric properties in patients with chronic pain. *J Clin Epidemiol* 2017; 87: 47-58.
- Emery P, Fleischmann R, e.a. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheumatism* 2006; 54: 1390-400.
- Hambardzumyan K, Saevarsdottir S, e.a. A multi-biomarker disease activity score and the choice of second-line therapy in early rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 953-63.
- Haschka J, Englbrecht M, e.a. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 45-51.

- Isaacs JD, Cohen SB, e.a. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(3): 329-36.
- Jamnitski A, Bartelds GM, e.a. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 284-8.
- Jong TD de, Vosslander S, e.a. Effect of prednisone on type I interferon signature in rheumatoid arthritis: consequences for response prediction to rituximab. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 78.
- l'Ami MJ, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, e.a. 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; doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211781.
- O'Dell JR, Mikuls TR, e.a. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013; 369: 307-18.
- Pouw MF, Krieckaert CL, e.a. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 513-8.
- Raterman HG, Vosslander S, e.a. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R95.
- Rech J, Hueber AJ, e.a. Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1637-44.
- Tanaka Y, Hirata S, e.a. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 389-95.
- Terwee CB, Roorda LD, de Vet HC, Dekker J, Westhovens R, van Leeuwen J, e.a. Dutch-Flemish translation of 17 item banks from the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS). *Qual Life Res* 2014; 23: 1733-41.
- Thurlings RM, Boumans M, e.a. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol* 2010; 62: 3607-14.
- Schouwenburg PA van, van de Stadt LA, e.a. Adalimumab elicits a restricted anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting in functional neutralisation. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 104-9.
- Vogelzang EH, Kneepkens EL, e.a. 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; 73: 2178-82.

SUMMARY

Personalised medicine in rheumatology

R.F. VAN VOLLENHOVEN, M. L'AMI, G. WOLBINK

BACKGROUND An important goal in medicine is to provide patients with individualised and personalised treatment. Personalised medicine is making an important contribution.

AIM To summarise developments in the field of personalised medicine in rheumatology.

METHOD We review the results so far and discuss what developments we can expect in the future.

RESULTS In rheumatology there have been advances in three main areas: 1. therapeutic drug monitoring (measuring medication levels and using the results as a guide for further treatment); 2. the use of biomarkers to determine which drugs should be selected or which should be stopped; 3. involvement of the patient's own observations concerning treatment options.

CONCLUSION Personalised medicine is being used increasingly in rheumatology.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)3, 146-150

KEY WORDS personalised medicine, predictors, rheumatic diseases