

Wetenschappelijke achtergrond

1. INLEIDING

PRIMAIRE EN SECUNDAIRE NON-RESPONS

De introductie van anti-TNF geneesmiddelen heeft de behandeling van inflammatoire darmziekten (IBD) patiënten veranderd, en zorgt voor hoge percentages klinische en endoscopische remissie ook in deze patiënten die niet reageren op conventionele therapie⁹. Golimumab (GOM) is een doeltreffend anti-tumor necrosis factor alfa (TNF α) geneesmiddel^{17,18}, dat beschikbaar is in België voor de behandeling van Ulceratieve Colitis (UC) sinds juli 2014. In de klinische studies (PURSUIT), vertoonden 51% van de UC patiënten een klinische respons na 6 weken¹⁷, waarvan 47% deze respons behielden na 1 jaar¹⁸. 81% van deze patiënten waren nog altijd in respons (Physician's Global Assessment (PHA) van 0 of 1) na 2 jaar¹⁰.

Toch reageert een aanzienlijk percentage van de patiënten niet op de therapie (primaire non-responders) of treedt er verlies van klinische respons op gedurende de behandeling (secundaire non-responders)⁹.

Primaire non-respons

Primaire non-responders vertonen geen enkele verbetering na de inductie therapie, alhoewel er geen consensus is rond de exacte definitie van primaire non-respons⁸. Een van de grootste problemen voor de definitie van primaire non-respons is het ontbreken van objectieve metingen zoals een endoscopie¹⁵.

In een post-hoc analyse van de PURSUIT inductie studie kregen 398 inductie non-responders (6 weken) verder golimumab 100mg, om de 4 weken. 28% van deze patiënten bereikten een klinische respons na week 14 (na 2 onderhoudsdosissen)⁶. Dit toont aan dat in de klinische praktijk primaire non-respons pas beoordeeld mag worden na de 14e week golimumab therapie⁶.

Secundaire non-respons

Tot 50% van de patiënten die initieel goed reageren op anti-TNF therapie, verliezen dit therapeutisch effect tijdens de onderhoudsbehandeling (zogenaamde secundaire non-respons)^{3,20}. Deze secundaire non-respons ratio's lijken gelijkaardig te zijn voor de verschillende anti-TNF geneesmiddelen^{11,5,15}.

Secundaire non-responders zijn patiënten waarbij de ziekte initieel gecontroleerd was door de inductie behandeling, maar die een opflakking van symptomen ervaren tijdens de onderhoudsbehandeling⁸. De redenen voor dit responsverlies zijn nog niet opgehelderd. Objectief verlies van respons kan veroorzaakt worden door multifactoriële mechanismen zoals ziekte karakteristieken, maar ook geneesmiddel en therapie gerelateerde factoren⁸. Een mogelijke oorzaak voor sommige patiënten zou kunnen zijn dat deze patiënten onder-gedoseerd zijn, waardoor zij een te lage dalspiegel van het geneesmiddel in hun bloed hebben. Een dalspiegel is de laagste concentratie van het geneesmiddel in het serum van de patiënt, net voor de volgende toediening. Deze spiegels vertonen grote verschillen tussen de verschillende patiënten, en ze veranderen dikwijls zelfs op verschillende tijdstippen bij dezelfde individuen^{9,7}.

De vorming van anti-geneesmiddel antistoffen (AGA) kan *in vivo* de activiteit van het geneesmiddel verminderen en/of de klaring ervan verhogen^{17,18}, maar er zijn ook andere oorzaken van lage spiegels. Voorbeelden hiervan zijn incorrecte manipulatie en bewaring, wat aggregatie van het geneesmiddel kan veroorzaken, het niet correct en tijdig

nemen van het geneesmiddel, vooral wanneer het anti-TNF geneesmiddel door de patiënt zelf wordt toegediend, en serum stalen gemeten aan het einde van een langer dan normale injectie cyclus, dewelke, als de dosis onveranderd is, leidt tot een lager dan normale dalspiegel. Het afbreken en/of de eliminatie van het geneesmiddel door andere factoren dan antistoffen (AGA) kunnen ook een rol spelen⁴. Verschillende studies hebben al aangetoond dat voor verschillende anti-TNF geneesmiddelen niet-detecteerbare dalspiegels geassocieerd zijn met secundair verlies van respons^{20,22,23}. Daarom kan "therapeutische drug monitoring" (TDM) een optie zijn voor deze patiënten.

THERAPEUTISCHE DRUG MONITORING

Therapeutische drug monitoring is de klinische praktijk van het bepalen van specifieke geneesmiddelspiegels op welbepaalde intervallen om een constante concentratie te behouden in het serum van de patiënt, door het optimaliseren van individuele dosis regimes. Het doel van therapeutische drug monitoring is om geschikte concentraties te gebruiken van geneesmiddelen die moeilijk te beheren zijn, om de klinische resultaten in patiënten in uiteenlopende klinische situaties te optimaliseren. Verschillende observationele studies hebben reeds aangetoond dat therapeutische drug monitoring helpt in het geval van verlies van respons bij anti-TNF therapie^{9,15}. Afif *et al.* vonden dat bij patiënten met sub-therapeutische spiegels dosis escalatie effectief was in 86% van de gevallen, in vergelijking met veranderen naar een andere anti-TNF. Bij de meeste patiënten verlagen ook de AGA concentraties na dosis escalatie². De vraag wanneer een dosis optimalisatie een goede therapeutische optie is, is echter moeilijk te beantwoorden. Momenteel wordt getracht het responsverlies te compenseren door de dosis te verhogen, een immunomodulator toe te voegen of over te schakelen naar een ander (anti-TNF) geneesmiddel. Rekening houdend met de hoge kostprijs van anti-TNF geneesmiddelen alsook de geneesmiddelgerelateerde verwikkelingen, lijkt een meer gepersonaliseerde vorm van behandeling aangewezen¹³. Eén mogelijkheid om de behandeling met anti-TNF geneesmiddelen te optimaliseren, is door de spiegels van deze geneesmiddelen in het serum te bepalen²⁴.

2. DALSPIEGELS EN RELATIE MET RESPONS EN ANTI-GENEESMIDDEL ANTISTOFFEN

WAT ZIJN DALSPIEGELS?

Dalspiegels worden gedefinieerd als de laagste serum concentratie van het monoclonaal antilichaam gemeten net voor de volgende toediening⁹.

Zie fig 1. voor een potentiële voorstelling van een mogelijk PK (Pharmaco Kinetisch) profiel van golimumab waarin 200 mg (week 0), 100 mg (week 2) en 50 mg (vanaf week 6) wordt toegediend.

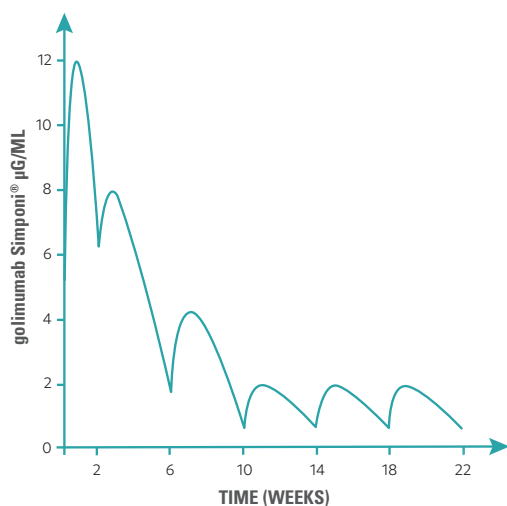


Fig 1. Potentiële voorstelling van een mogelijk PK profiel van golimumab waarin 200 mg (week 0), 100 mg (week 2) en 50 mg (vanaf week 6) wordt toegediend. Figuur uit persoonlijke communicatie en met de goedkeuring van Prof. A. Gils.

RELATIE VAN DALSPIEGELS MET RESPONS

Wanneer patiënten worden onderverdeeld op basis van de golimumab serumconcentratie, dan zal in het algemeen het percentage patiënten die een efficiënte uitkomst bereiken stijgen met een stijgende golimumab serumconcentratie. Patiënten met een golimumab serumconcentratie in het laagste kwartiel vertonen consistent lagere percentages van klinische respons, klinische remissie, en mucosale genezing^{17,18}.

In de PURSUIT inductie studie waren de golimumab serumconcentraties dosis-proportioneel bij alle behandelde patiënten. Op week 6 was de klinische efficiëntie in het algemeen geassocieerd met hogere golimumab serumconcentraties, waarbij patiënten in het hoogste kwartiel de grootste verbetering in de Mayo scores vertoonden en grotere proporties klinische respons en klinische remissie, in vergelijking met patiënten in het laagste kwartiel (zie fig. 2)¹⁷.

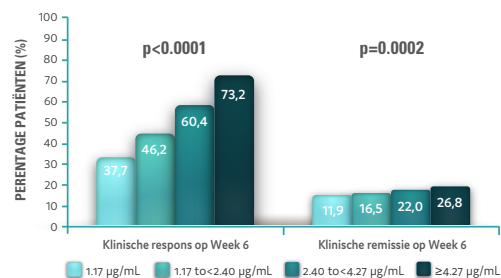


Fig 2. Efficiëntie als percentage patiënten in klinische respons en in klinische remissie op week 6 per serum golimumab concentratie voor alle patiënten in de PURSUIT inductie studie¹⁷.

Dit werd bevestigd in de PURSUIT onderhouds studie, waarbij een groter percentage van de patiënten in het hoogste golimumab serumconcentratie kwartiel een klinische respons vertoonden gedurende 54 weken of klinische remissie op zowel week 30 als week 54, in vergelijking met patiënten in het laagste kwartiel (zie fig 3)¹⁸.

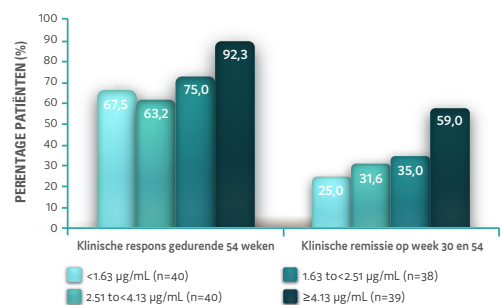


Fig 3. Efficiëntie als percentage patiënten in klinische respons en in klinische remissie op week 30 per serum golimumab concentratie voor alle patiënten in de PURSUIT onderhouds studie¹⁸.

ANTI-GENEESMIDDEL-ANTISTOFFEN (AGA)

Wanneer de patiënt antistoffen aanmaakt tegen het geneesmiddel, spreken we van anti-geneesmiddel antistoffen (AGA). Deze antistoffen kunnen een mogelijke oorzaak zijn van te lage dalspiegels.

Anti-geneesmiddel antistoffen kunnen gedetecteerd worden door middel van een test. Belangrijk is hierbij op te merken dat de meeste tests voor AGA detectie geneesmiddel gevoelig zijn, wat wil zeggen dat zij geen AGA kunnen opsporen indien er nog een grote concentratie golimumab aanwezig is in het serum. Op deze manier wordt de aanwezigheid van AGA onderschat. Geneesmiddel tolerante tests laten wel toe antistoffen te bepalen in aanwezigheid van golimumab.

In de PURSUIT studies kwamen antistoffen tegen golimumab voor bij 2.9% van de patiënten (gemeten met een geneesmiddel gevoelige test). Tijdens de inductie was er geen duidelijke impact van de antistoffen tegen golimumab op de efficiëntie ([zie tabel 1](#)). Hoewel een numeriek lagere proportie van de patiënten die positief waren voor anti-golimumab antistoffen een efficiënt onderhoudsresultaat bereikten in vergelijking met deze patiënten die negatief waren voor antistoffen, was dit verschil niet statistisch significant ([zie tabel 1](#))¹.

Tabel 1: Efficiëntie in de PURSUIT inductie- en onderhoudsstudies per anti-geneesmiddel-antistof (AGA) status¹.

PERCENTAGE PATIËNTEN ANTI-GENEESMIDDEL-ANTISTOF (AGA) STATUS GEDURENDE 54 WEKEN ONDERHOUDSBEHANDELING			
EFFICIËNTIE NA INDUCTIE OP WEEK 6	NEGATIEF (N = 700)	POSITIEF (N = 20)	P-VALUE
Klinische respons	51.6	65.0	0.264
Mucosale genezing	43.6	55.0	0.364
Klinische remissie	18.6	25.0	0.559

EFFICIËNTIE TIJDENS ONDERHOUDSBEHANDELING	NEGATIEF (N = 256)	POSITIEF (N = 7)	P-VALUE
Klinische respons gedurende 54 weken	56.3	28.6	0.247
Mucosale genezing op week 30 en week 54	48.8	28.6	0.449
Klinische remissie op week 30 en week 54	29.7	14.3	0.677

3. HET METEN VAN DALSPIEGELS: THERAPEUTISCHE DRUG MONITORING

PATIËNTEN MET EEN HEVIGE INFLAMMATIE: OPTIMALISEREN VAN BIJ DE START VAN DE BEHANDELING

Inductie therapie met anti-TNF geneesmiddelen in patiënten met IBD met standaard dosering is voldoende voor de meerderheid van de patiënten. Er is echter evidentie dat IBD patiënten met een ernstige inflammatie een hogere dosis anti-TNF nodig hebben in de acute fase van de ziekte²¹. Verschillende studies hebben aangetoond dat de graad van inflammatie van de ziekte een cruciale rol lijkt te spelen in de farmacokinetiek van anti-TNF⁹, en een belangrijke invloed kan hebben op de eliminatie van het geneesmiddel¹⁶. Dit is op zijn beurt omgekeerd geassocieerd met de klinische respons in UC patiënten⁹.

Rosen en coauteurs beschreven drie mogelijke mechanismen die gerelateerd zijn aan een hoge ontstekingsgraad in ernstige acute UC, en die de eliminatie van de anti-TNF kunnen verhogen:

- **Hoger niveau van TNF in het serum en in de mucosa:** patiënten met ernstige acute UC hebben een hoger niveau van TNF in het serum en in de mucosa dat snel bindt aan de anti-TNF monoclonale antilichamen, en dat zo kan leiden tot een snellere eliminatie van het geneesmiddel. Het kan eenvoudig gesteld worden dat deze patiënten nood hebben aan een hogere dosis en/of een frequentere toediening van anti-TNF therapie dan patiënten met een minder ernstige ziekte om de hogere niveaus van TNF in het serum en in de mucosa voldoende te neutraliseren¹⁶.
- **Verhoogde proteolytische degradatie door het reticuloendotheliaal systeem (RES):** zoals andere IgG1 monoclonale antilichamen vormen anti-TNF geneesmiddelen ook immuun complexen met TNF. Deze complexen worden waarschijnlijk snel verwijderd via Fc-receptor gemedieerde endocytose en via proteolytische degradatie door de mononucleaire fagocyten van het RES. Het wordt bovendien vermoed dat de activiteit van het RES beïnvloed wordt door de graad van inflammatie, zodat een hogere graad van inflammatie kan leiden tot een verhoogde activiteit van de RES fagocytose en een snellere eliminatie¹⁶.
- **Verlies van anti-TNF geneesmiddel via de stoelgang door het ontstoken colon.** Het is geweten dat patiënten

met een ernstig ontstoken colon proteïne verliezen via het zieke colon, wat gedeeltelijk de hypoalbuminemie verklaart in deze patiënten. Het wordt nu ook meer en meer erkend dat ook therapeutische monoclonale antilichamen via het "leke" colon in de stoelgang kunnen terechtkomen. Zodoende kunnen patiënten met een hoge graad van inflammatie een deel van het biologisch geneesmiddel verliezen in de stoelgang van zodra het is toegediend. In dit opzicht kan een lage serum albumine meting een indirecte marker zijn van proteïne verlies in de stoelgang, dat kan gebruikt worden om die patiënten te identificeren die zouden kunnen geholpen worden met een hogere dosis anti-TNF geneesmiddel voor de inductie van remissie^{9,16}.

Het is daarom aan te raden om patiënten met een hoge graad van inflammatie bij aanvang van de ziekte en met een snelle eliminatie van geneesmiddel te behandelen met versnelde TNF regimes, en niet met de standaard dosering¹⁴. Doelstelling van het toedienen van hogere dosissen anti-TNF tijdens de inductie behandeling is om het hoge niveau van TNF in het serum en in het weefsel te neutraliseren, en om te compenseren voor verlies in de stoelgang en protease inactivatie²¹.

Bovendien kunnen lage niveaus van geneesmiddel de ontwikkeling van anti-geneesmiddel antilichamen (AGA) bewerkstelligen, vermits lage dalspiegels een aanwijzing zijn voor een verhoogd risico op AGA^{9,19}. Een bijkomende reden om een hogere dosis anti-TNF tijdens de inductie behandeling toe te dienen is dus ook het voorkomen van lage dalspiegels en de vorming van antistoffen²¹.

Samengevat, in de literatuur vinden we de volgende indicaties voor een verhoogd inductie regime:

- **Verhoogde markers van inflammatie**
 - Verhoogd CRP** (C-reactief proteïne)^{9,14,21}
 - Verhoogd fecaal calprotectine**⁹
 - Verhoogde ESR** (erythrocyt sedimentatie snelheid)⁹
- **Laag albumine serumconcentratie** (indirecte marker van proteïne verlies in de stoelgang)^{9,14,21}

DALSPIEGELS OP WEEK 2

Verschillende studies hebben aangetoond dat dalspiegels op week 2 reeds significant geassocieerd zijn met zowel korte als lange termijn efficiëntie. Papamichael *et al.* toonde aan dat hogere geneesmiddel concentraties tijdens de inductie therapie in UC geassocieerd zijn met mucosale genezing op korte termijn¹⁴. Kobayashi *et al.* vond dat de dalspiegel op week 2 significant correleerde met primaire respons op week 14¹². Verder was deze correlatie tussen de dalspiegel op week 2 en klinische efficiëntie zelfs aanwezig op week 30, wat aantoont dat de klinische efficiëntie op week 30 al kan voorspeld worden na 2 weken. De dalspiegel op week 2 correleerde ook met het bereiken van mucosale genezing op week 30. Zodoende suggereren deze resultaten dat de dalspiegel op week 2 niet alleen de korte termijn, maar ook de lange termijn efficiëntie van de onderhoudsbehandeling kan voorspellen, aangezien mucosale genezing wordt geassocieerd met een gunstige lange termijn efficiëntie¹².

Samengevat kunnen we stellen dat de dalspiegel op week 2 een nuttige en objectieve marker kan zijn om te komen tot een geïndividualiseerd inductie regime voor UC¹².

Belangrijk: Voor een dalspiegelmeting op week 2 is het belangrijk dat u de serumname zo goed mogelijk op 14 dagen opvoert (niet 13 of 15 dagen) en dat u het **tijdstip van de injectie en van de serumname nauwkeurig noteert**. Dit is omdat de PK curve op dit moment van de inductie fase erg stijl verloopt (**zie fig 1**) en een dag een groot verschil kan maken. Ook is het aan te raden een eventueel verlaagde spiegel op week 2 te laten bevestigen door een serumbevestiging op week 6.

LATERE METINGEN

In een studie van Detrez *et al.*, vond men dat de serum golimumab concentratie significant hoger was in partieel klinische responders dan in non-responders⁷.

Een ROC-curve (receiver operating characteristic) analyse gaf een drempelwaarde van **2.6 µg/ml op week 6** (90% specificiteit, 56% sensitiviteit, AUROC (Area under ROC)

0.79 [95% CI], p = 0.034) voor de associatie van partiële klinische respons op week 14 (**zie tabel 2**)⁷.

In een sub-analyse van de PURSUIT studie identificeerde Adedokun *et al.* optimale serum golimumab concentratie drempelwaarden die geassocieerd zijn met klinische verbetering in UC patiënten via de analyses van ROC-curves voor efficiëntie eindpunten tijdens zowel de inductie als onderhoudsbehandelingen¹.

Serum golimumab concentraties van **2.5 µg/ml op week 6** tijdens inductie en **1.4 µg/ml op week 44** (steady-state dalspiegel) tijdens onderhoudsbehandeling werden aangegeven als wenselijke concentraties voor het bereiken van optimale klinische efficiëntie (**zie tabel 2**)¹.

		DREMPELWAARDE	SENSITIVITEIT	SPECIFICITEIT
inductie	week 2 ¹	8.9 µg/mL	49.1	71.5
inductie	week 6 ^{1,7}	2.5 ¹ - 2.6 ⁷ µg/mL	59.0 ¹ - 56.0 ⁷	67.2 ¹ - 90.0 ⁷
onderhoud	week 44 ¹	1.4 µg/mL	54.1	77.6

Tabel 2: drempelwaarden geassocieerd met klinische respons (ROC-curve analyse)

ONDERHOUDSBEHANDELING – PATIËNT IN RESPONS

Een strategie kan zijn om de dalspiegel te bepalen wanneer de patiënt in klinische respons is, om zo de dalspiegel te bepalen die geassocieerd is met goede klinische respons voor deze specifieke patiënt. In geval van secundair verlies van respons kan de nieuwe dalspiegel vergeleken worden met een vroegere dalspiegel toen de patiënt wel in respons was, om zo uit te maken of een lage dalspiegel de oorzaak kan zijn van het verlies van respons bij deze specifieke patiënt.

Voor een eventueel algoritme voor de behandeling van anti-TNF non-respons op basis van Pouillon *et al.*¹⁵, verwijzen we naar appendix 2.

APPENDIX

APPENDIX 1: ANTISTOF BEPALINGEN

Geneesmiddel gevoelige test⁷:

Voor het opsporen van AGA (antistoffen tegen golimumab) kan een “bridging” ELISA gebruikt worden. [Zie fig 4.](#)

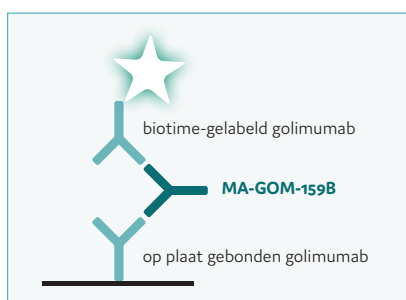


Fig. 4. Illustratie van een bridging ELISA assay voor de bepaling van anti-golimumab-antistoffen.

Het nadeel van deze bridging ELISA is dat er enkel AGA opgespoord kunnen worden indien de serumconcentratie van golimumab voldoende laag is. Deze geneesmiddel gevoelige test kan immers geen antistoffen detecteren wanneer er nog golimumab aanwezig is. Het nog aanwezige golimumab vormt dan complexen met de antistoffen, en deze worden niet herkend in de bridging ELISA. AGAs zullen bijgevolg in de bridging ELISA enkel bepaald worden wanneer de dalspiegel van golimumab onder het detectieniveau van de test valt.

Geneesmiddel tolerante test⁷:

Recent werd in het Laboratorium voor Therapeutische en Diagnostische Antilichamen van KULeuven een geneesmiddel tolerante assay ontwikkeld die toelaat antistoffen te bepalen in aanwezigheid van golimumab. Voor deze test worden de serumstalen verzuurd, waarna het staal wordt overgebracht naar een met golimumab gecoate plaat en geneutraliseerd. Vrije AGA hechten zich nu aan de golimumab op de plaat en de rest van het staal wordt weggespoeld. De golimumab-gebonden AGA worden nu terug losgemaakt met behulp van zuur, en overgebracht en gefixeerd op een lege plaat. De op de plaat gebonden AGA worden nu gedetecteerd met biotine-gelabeld golimumab. [Zie fig 5.](#)

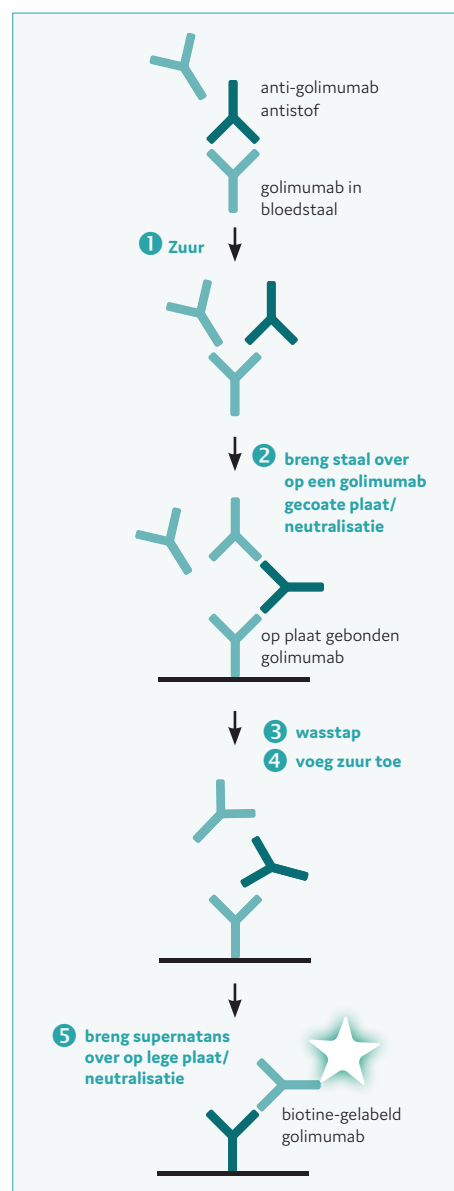


Fig. 5. Illustratie van een bridging ELISA assay voor de bepaling van anti-golimumab-antistoffen in de aanwezigheid van golimumab.

De klinische relevantie van de antistoffen die door middel van een geneesmiddel tolerante assay worden opgespoord is nog niet aangetoond.

APPENDIX 2: BEHANDELINGSALGORITME

Een algoritme voor de omgang met anti-TNF non-respons werd voorgesteld in Pouillon *et al*⁵.

Niet-IBD gerelateerd verlies van respons kan beter worden beschreven als "verslechtering onder anti-TNF", eerder dan als objectief verlies van respons op het geneesmiddel. Daarom is het belangrijk om verlies van respons te bevestigen met objectieve metingen zoals endoscopie, beeldvorming of fecale inflammatie markers (vb. fecale calprotectine metingen)^{8,15}.

Bij een "echt" verlies van respons kunnen we een onderscheid maken tussen een falen omwille van immunogeniciteit, farmacodynamische falen en farmacokinetische falen. Falen omwille van immunogeniciteit wordt gekarakteriseerd door een gebrek aan verbetering van symptomen tesamen met verlaagde dalspiegels en vorming van anti-geneesmiddel antistoffen (AGA). Bij een farmacodynamische falen zijn de dalspiegels normaal en er zijn geen AGA. Bij een farmacokinetische falen zijn de dalspiegels verlaagd maar er zijn geen AGA⁸.

Mechanismen van secundair verlies van respons worden samengevat in volgende tabel¹⁵:

Mechanismen van secundair verlies van respons:

1) niet inflammatoire mechanismen

- > irritable bowel syndrome
- > fibrotische stricturen
- > kanker
- > voeding gerelateerd (lactose inname, etc.)
- > andere (amyloidosis, bacteriële overgroei, galzouten diarree, etc.)

2) inflammatoire mechanismen:

A. Niet-IBD gerelateerde inflammatie:

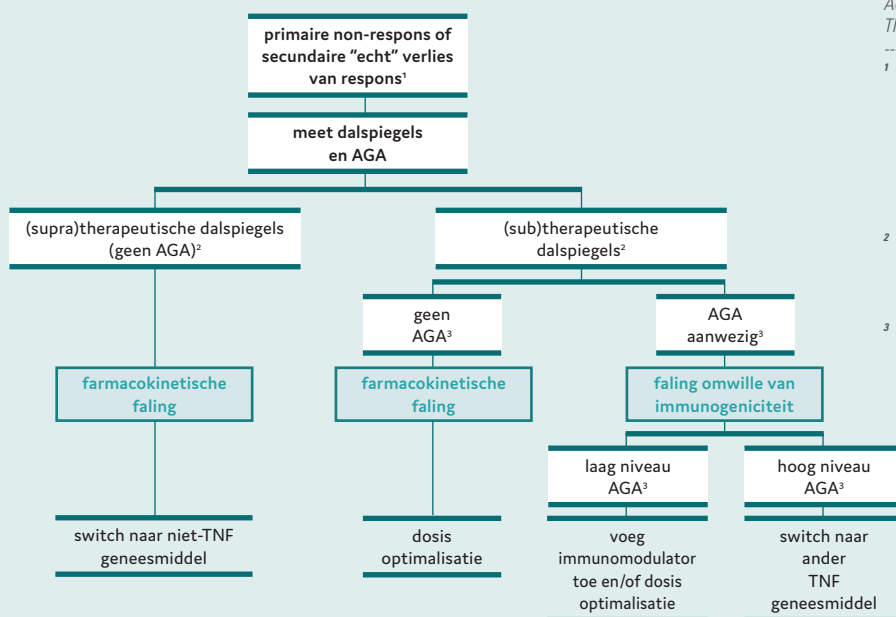
- > infectie
- > ischemische colitis
- > vasculitis

B. Ongecontroleerde IBD inflammatie

("echt" verlies van respons)

- > falen omwille van immunogeniciteit: geen/ lage dalspiegel – verhoogde anti-geneesmiddel antistoffen
- > farmacodynamische falen: adequate dalspiegel – geen anti-geneesmiddel antistoffen
- > farmacokinetische falen: lage dalspiegel – geen anti-geneesmiddel antistoffen

Een voorbeeld van een behandelingsalgoritme wordt gegeven in volgende figuur¹⁵:



REFERENTIES

1. **Adedokun OJ, Xu Z, et al.** (in press). Pharmacokinetics and Exposure-response relationship of golimumab in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: results from phase 2/3 PURSUIT induction and maintenance studies. *Journal of Crohn's and Colitis*.
2. **Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, et al.** (2010). Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *American Journal Of Gastroenterology*, 105(5), 1133-1139.
3. **Ben-Horin S, Chowers Y.** (2011). Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 33(9), 987-995.
4. **Bendtsen, K.** (2015). Immunogenicity of anti-TNFalpha biotherapies: I. Individualized medicine based on immunopharmacological evidence. *Frontiers in Immunology*, 6, 152, 1-5.
5. **Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L.** (2011). Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *American Journal of Gastroenterology*, 106, 674-684.
6. **Colombel et al.** Delayed response to golimumab therapy: UC patient characteristics and long-term clinical outcome—post-hoc analyses from the PURSUIT programme, DOP048 poster @ ECCO 2016.
7. **Detrez I, Dreesen E, et al.** (2016). Variability in golimumab exposure: a real-life observational study in active ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 10(5), 575-581.
8. **Ding NS, Hart A, De Cruz P.** (2016). Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease – algorithm for practical management. *Alimentary Pharmacological Therapy*, 43, 30-51.
9. **Felice C, Marzo M, et al.** (2015). Therapeutic drug monitoring of anti-TNF-alpha agents in inflammatory bowel diseases. *Expert Opinion on Biological Therapies*, 15(8), 1107-1117.
10. **Gibson PR, et al.** (2016). Maintenance of efficacy and continuing safety of golimumab for active ulcerative colitis: PURSUIT-SC Maintenance Study extension through 1 year. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 7, e168.
11. **Gisbert JP, Panés J.** (2009). Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *American Journal of Gastroenterology*, 104, 760-767.
12. **Kobayashi T, Suzuki Y, et al.** (2016). first trough level of infliximab at week 2 predicts future outcome of induction therapy in ulcerative colitis - results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. *Journal of Gastroenterology*, 51, 241-251.
13. **Ordas I, Mould DR, et al.** (2012). Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacokinetics-Based Dosing Paradigms. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(4), 635-646.
14. **Papamichael K, Van Stappen T, et al.** (2016). Infliximab concentration thresholds during induction therapy are associated with short-term mucosal healing in patients with ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and hepatology*, 14, 543-549.
15. **Pouillon L, Bossuyt P, Peyrin-Biroulet L.** (2016). Considerations, challenges and future of anti-TNF therapy in treating inflammatory bowel diseases. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 10, 1277-90.
16. **Rosen MJ, Minar P, Vinks AA.** (2015). Review article: applying pharmacokinetics to optimise dosing of anti-TNF biologics in acute severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 41, 1094-1103.
17. **Sandborn WJ, et al.** (2014a). Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 146, 85-95.
18. **Sandborn WJ, et al.** (2014b). Subcutaneous Golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 146, 96-109.
19. **Schaefferbeke T, Truchetet ME et al.** (2016). Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology*, 55, 210-220.
20. **Seow CH, Newman A, et al.** (2010). Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*, 59, 49-54.
21. **Strik AS, Bots SJA, D'Haens G, Lowenberg M.** (2016). Optimization of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9(3), 429-439.
22. **Vande Casteele N, Ballet V, et al.** (2012). Early serial trough and antidrug antibody level measurements predict clinical outcome of infliximab and adalimumab treatment. *Gut*, 61(2), 321-322.
23. **Vande Casteele N, Compennolle G, Gils A.** Meten van dalspiegels en antistoffen tegen anti-TNF-alfa: klinisch nut? *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2013; 69(2): 98-101.
24. **Vermeire S, Gils A.** (2013). Value of drug level testing and antibody assays in optimising biological therapy. *Frontline Gastroenterology*, 4, 41-43.

Praktisch

1/ DALSPIEGEL BEPALINGEN

Dalspiegel bepalingen van golimumab kunnen uitgevoerd worden in het Laboratorium van Therapeutische en Diagnostische Antilichamen van het Departement Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen van de KU Leuven met behulp van een in huis ontwikkelde ELISA ("enzyme-linked immunosorbent assay")⁷. Om na te gaan of het responsverlies te wijten is aan de aanmaak van antistoffen, werden er ook twee testen ontwikkeld die toelaten om "anti-geneesmiddel-antistoffen" (AGAs) te meten (zie appendix 1). Tussen MSD en het Laboratorium van Therapeutische en Diagnostische Antilichamen werd een service contract afgesloten waarin gastro-enterologen de mogelijkheid krijgen om serumstalen van hun patiënten te laten testen op spiegels van (en antistoffen tegen) golimumab. De kosten verbonden aan deze analyses worden gedragen door MSD. Rapportering aan de aanvragende arts gebeurt via een schriftelijk rapport (zie voorbeeld p. 12). Omwille van facturatie doeleinden wordt aan MSD maandelijks een overzicht bezorgd met daarin de naam van het aanvragend ziekenhuis en arts en het aantal serumstalen waarop golimumab en anti-golimumab bepalingen zijn gebeurd. De firma ontvangt geen resultaten van uw patiënten.

HET OPSTUREN VAN STALEN VOOR DALSPIEGEL BEPALINGEN

1. Stuur een mail naar volgend e-mailadres: **TDM@pharm.kuleuven.be**, indien u een bepaling voor serum dalspiegels (= vlak voor een volgende injectie) van golimumab in het kader van het MSD service contract wenst. Graag in het subject/onderwerp vermelden: **MSD-GOM**. Op elk staal zal een golimumab bepaling worden uitgevoerd.

Wanneer het serumstaal een niet detecteerbare concentratie ($< 0.1 \mu\text{g/ml}$) aan golimumab bevat zal een anti-golimumab bepaling worden uitgevoerd met de klassieke geneesmiddel-gevoelige bridging ELISA. Op alle serumstalen zal een anti-golimumab analyse worden uitgevoerd met de drug-tolerante assay.

2. Vervolgens ontvangt u een genummerd formulier, waarop duidelijk vermeld staat dat de bepaling onder het MSD service contract valt.

3. We hebben voor de bepaling serum nodig. U dient dus een serumtube met clot activator en gel separator (bijvoorbeeld BD Vacutainer SST II Advance) te gebruiken. Het bloedstaal moet na afname afgecentrifugeerd worden (10 min - 1960 g) en het serum dient overgebracht te worden naar een nieuwe tube (minimum 200 µl). Dit serum wordt
 - ofwel onmiddellijk op een temperatuur van 4°C bewaard en vervolgens naar het laboratorium verstuurd op koelblokken
 - ofwel tenminste 1 nacht op -20°C bewaard en vervolgens op icepacks of droog ijs naar het laboratorium verstuurd zodat het zeker in bevroren toestand toekomt
4. Houd er rekening mee dat de verzending van bloed- en serumstalen onderworpen is aan de wettelijke voorschriften opgenomen in "CATEGORIE B, BIOLOGISCHE STOF". Indien het voor u onmogelijk is om ons serum te bezorgen, mag het bloedstaal ook als dusdanig opgestuurd worden. In dit geval mag het staal zeker **NIET** ingevroren worden. **Gelieve er voor te zorgen dat uw pakjes op ma-vrij tussen 9u00 en 17u00 op het laboratorium toekomen.**
5. Vermeld steeds op de tube:
 - het nummer van de aanvraag: **MSD-GOM-ooX**
 - de identificatiecode van de patiënt
 - datum van de staalafname
6. Gelieve **per staal** het identificatieformulier (zie achteraan deze map - hoofdstuk FORMULIEREN) bij te voegen.
7. U heeft ten laatste 4 weken (maar meestal binnen de 2 weken) na verzending de resultaten van de serum bepaling. De resultaten worden u per mail of per fax (u mag zelf opgeven wat u verkiest) doorgestuurd. Tussen 23/12 en 3/1 is het laboratorium gesloten en kan u geen serumstalen opsturen.
8. Adres voor verzending stalen:

LABORATORIUM THERAPEUTISCHE EN
DIAGNOSTISCHE ANTILICHAMEN (KULEUVEN)
T.A.V. PROF. GILS
O&N II - ACHTSTE VERDIEPING – LOKAAL 08.4170
HERESTRAAT 49 BOX 820
3000 LEUVEN

Indien uw praktijk of ziekenhuis een dagelijks of wekelijks transport naar het centraal labo van het UZ Leuven (LAG) heeft kan u de serumtube ook meegeven. Vermeld wel steeds dat het om serumbepaling golimumab gaat en gelieve ook Prof. Gils op het pakje te vermelden.

9. Alle verstrekte gegevens worden vertrouwelijk behandeld.
10. Gelieve ook goed in te vullen wie de resultaten wenst te krijgen. Dit kunnen meerdere mensen zijn bvb dokter en klinisch bioloog en database manager. Gelieve in uw aanvraag het e-mailadres of faxnummer te vermelden van de personen (dokter, klinisch bioloog) die de resultaten wensen te ontvangen.

TRANSPORT VERZORGD DOOR MSD

- Het is aanbevolen om het pakket direct na de afname te laten ophalen. Het staal wordt dan gekoeld getransporteerd. Regel daarom het transport ruim voor de geplande bloedafname
- Contacteer MSD Medical Affairs: **ilse.heyman@merck.com, 02 373 42 85**) om het transport te regelen met vermelding van de datum, tijd en ophaaladres (vermeld details van gebouw en afdeling). Gelieve ook contactgegevens voor een contactpersoon op te geven in geval van problemen.
- Maak het staal samen met de documenten klaar zoals in de boven beschreven richtlijnen.
- Maak het pakket klaar voor transport: verpak het staal, de documenten en een koel pack in een doos/ envelop. **Gelieve het staal niet in te vriezen.**
- Transport wordt verzorgd via een koerier als een expresse levering.

Met duidelijke vermelding op de buitenzijde van het pakket:
DALSPIEGEL GOLIMUMAB - MSD SERVICE CONTRACT

VOORBEELD IDENTIFICATIEFORMULIER:



IDENTIFICATIEFORMULIER (bij elke tube te voegen)

Deze aanvraag heeft als KU Leuven nummer: MSD-GOM-00X

IDENTIFICATIE AANVRAGER

Naam ziekenhuis:

Naam en email van aanvragende arts:

Naam en email van aanvragende klinisch bioloog (indien van toepassing):
.....
.....

IDENTIFICATIECODE PATIËNT

(bijvoorbeeld laatste twee letters achternaam + eerste letter voornaam + geboortedatum)
(let erop dat identificatie code op dit formulier identiek is aan de identificatiecode op de serumtube)

□□-□□-□□/□□/□□□□

- Datum vorige injectie golimumab: / /

- Toegediende dosis:

- Datum staalafname: / /

(om een dalspiegel te kunnen bepalen moet het staal juist vóór een nieuwe toediening van het geneesmiddel afgenomen worden):

Vermeld welk anti-TNF geneesmiddel de patiënt al eerder kreeg (indien van toepassing):

- ☐ Infliximab (IFX) (Remicade®)
- ☐ Adalimumab (ADM) (Humira®)

Datum:

..... / /

VOORBEELD VERSLAG

VERSLAG

Dr.XX.....	Identificatiecode patiënt: x x - x - x x / x x / x x x x
Naam ziekenhuis:XX.....	Referentienummer:XX.....
KU Leuven nummer: MSD-GOM-xx	

Geachte collega,

Wij voerden bij uw patiënt volgende analyse uit:

Bepaling van golimumab serumspiegel en antistoffentiter (AGA) voor onderzoeksdoeleinden.

Datum serumstaal	Datum analyse	Serum spiegel golimumab* (µg/mL)	AGA golimumab (ng/mL equivalenten) Geneesmiddel gevoelige test**	AGA golimumab (ng/mL equivalenten) Geneesmiddel tolerante test**	Opmerkingen
xx/xx/xx	xx/xx/xx	xx	xx of Niet bepaald	xx	Vorige injectie op xx/xx/xx

Beoordeling resultaat – staal xx/2015:

Serumspiegel:

- ☐ niet-detecteerbare serumspiegel
- ☐ detecteerbare serumspiegel*

Antistoffentiter (gemeten met geneesmiddel gevoelige test)**:

- ☐ bepaling werd niet uitgevoerd omwille van aanwezigheid van golimumab
- ☐ antistoffen aanwezig
- ☐ geen antistoffen aanwezig

Antistoffentiter (gemeten met geneesmiddel tolerante test)**:

- ☐ antistoffen aanwezig
- ☐ geen antistoffen aanwezig

* Voor de beslissing of de gemeten serumspiegel therapeutisch is, kunt u zich baseren op richtwaarden uit de studie van Adedokun et al1 waar dalspiegelconcentraties van 8.9 µg/mL op week 2 en 2.5 µg/mL op week 6 tijdens inductie en 1.4 µg/mL op week 44 tijdens onderhoudstherapie geïdentificeerd werden als drempelwaarden voor het bereiken van klinische respons in een cohort van 1064 golimumab-behandelde patiënten met colitis ulcerosa. Deze drempelwaarden werden nog niet klinisch prospectief gevalideerd.

** De geneesmiddel gevoelige AGA test kan enkel antistoffen detecteren in afwezigheid (< 0.1 µg/mL) van golimumab. De geneesmiddel tolerante AGA test meet ook antistoffen in aanwezigheid van golimumab. In beide AGA testen worden dezelfde calibrator gebruikt namelijk MA-GOM-159B8. De klinische relevantie van deze laatste test is nog niet aangetoond.

Opmerkingen:

**Deze analyse wordt uitgevoerd in het kader van een service overeenkomst tussen MSD-KU Leuven.
Deze analyse wordt niet aangerekend aan ziekenhuis/arts/patiënt.**

Met collegiale hoogachting,

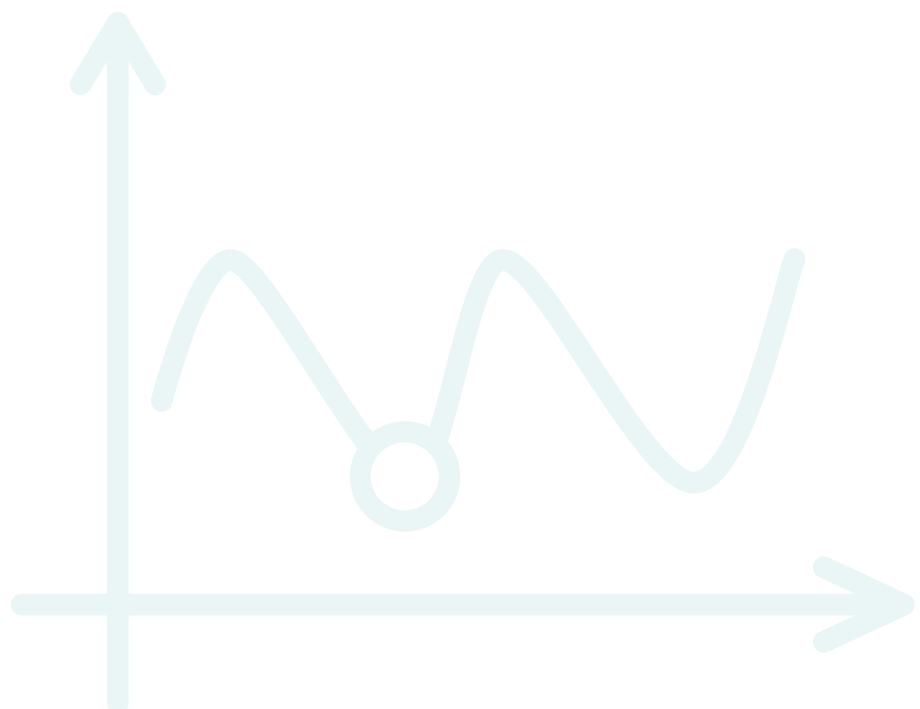
Prof. A. Gils

INTERPRETEREN VAN DE RESULTATEN

Voor de beslissing of de gemeten serumspiegel therapeutisch is, kunt u zich baseren op richtwaarden uit de studie van Adedokun *et al.* waar dalspiegelconcentraties van 8.9 µg/mL op week 2 en 2.5 µg/mL op week 6 tijdens inductie en 1.4 µg/mL op week 44 tijdens onderhoudstherapie geïdentificeerd werden als drempelwaarden voor het bereiken van klinische respons in een cohort van 1064 golimumab-behandelde patiënten met colitis ulcerosa¹. Zie **tabel 2** op p. 6.

Deze drempelwaarden werden nog niet klinisch prospectief gevalideerd.

Voor een eventueel algoritme voor de behandeling van anti-TNF non-respons op basis van Pouillon *et al.*⁵, verwijzen we naar **appendix 2** op p. 8.



IDENTIFICATIEFORMULIER

(bij elke tube te voegen)

Deze aanvraag heeft als KU Leuven nummer: MSD-GOM-.....

IDENTIFICATIE AANVRAGER

Naam ziekenhuis:

Naam en email van aanvragende arts:

Naam en email van aanvragende klinisch bioloog (indien van toepassing):

.....
.....

IDENTIFICATIECODE PATIËNT

(bijvoorbeeld laatste twee letters achternaam + eerste letter voornaam + geboortedatum)
(let erop dat identificatie code op dit formulier identiek is aan de identificatiecode op de serumtube)

--//

- Datum vorige injectie golimumab: / /

- Toegediende dosis:

- Datum staalafname: / /

(om een dalspiegel te kunnen bepalen moet het staal juist vóór een nieuwe toediening van het geneesmiddel afgenomen worden):

Vermeld welk anti-TNF geneesmiddel de patiënt al eerder kreeg (indien van toepassing):

- ☐ Infliximab (IFX) (Remicade®)
☐ Adalimumab (ADM) (Humira®)

Datum:

..... / /

VERSLAG

Dr.	Identificatiecode patiënt: [] [] - [] - [] [] / [] [] / [] [] [] []
Naam ziekenhuis:	Referentienummer:
KU Leuven nummer: MSD-GOM-	

Geachte collega,

Wij voerden bij uw patiënt volgende analyse uit:

Bepaling van golimumab serumspiegel en antistoffentiter (AGA) voor onderzoeksdoeleinden.

Datum serumstaal	Datum analyse	Serum spiegel golimumab* (µg/mL)	AGA golimumab (ng/mL equivalenten) Geneesmiddel gevoelige test**	AGA golimumab (ng/mL equivalenten) Geneesmiddel tolerante test**	Opmerkingen
.... / /	 / /		 of Niet bepaald		Vorige injectie op / /

Beoordeling resultaat – staal xx/2015:

Serumspiegel:

- ☐ niet-detecteerbare serumspiegel
- ☐ detecteerbare serumspiegel*

Antistoffentiter (gemeten met geneesmiddel gevoelige test)**:

- ☐ bepaling werd niet uitgevoerd omwille van aanwezigheid van golimumab
- ☐ antistoffen aanwezig
- ☐ geen antistoffen aanwezig

Antistoffentiter (gemeten met geneesmiddel tolerante test)**:

- ☐ antistoffen aanwezig
- ☐ geen antistoffen aanwezig

* Voor de beslissing of de gemeten serumspiegel therapeutisch is, kunt u zich baseren op richtwaarden uit de studie van Adedokun et al1 waar dalspiegelconcentraties van 8.9 µg/mL op week 2 en 2.5 µg/mL op week 6 tijdens inductie en 1.4 µg/mL op week 44 tijdens onderhoudstherapie geïdentificeerd werden als drempelwaarden voor het bereiken van klinische respons in een cohort van 1064 golimumab-behandelde patiënten met colitis ulcerosa. Deze drempelwaarden werden nog niet klinisch prospectief gevalideerd.

** De geneesmiddel gevoelige AGA test kan enkel antistoffen detecteren in afwezigheid (< 0.1 µg/mL) van golimumab. De geneesmiddel tolerante AGA test meet ook antistoffen in aanwezigheid van golimumab. In beide AGA testen worden dezelfde calibrator gebruikt namelijk MA-GOM-159B8. De klinische relevantie van deze laatste test is nog niet aangetoond.

Opmerkingen:

**Deze analyse wordt uitgevoerd in het kader van een service overeenkomst tussen MSD-KU Leuven.
Deze analyse wordt niet aangerekend aan ziekenhuis/arts/patiënt.**

Met collegiale hoogachting,

Prof. A. Gils