



## Samenvatting van het proefschrift

A.S. Strik

*"Personalized treatment with anti-TNF agents in Inflammatory Bowel Disease"*

**Promotiedatum:** 27 november 2019

**Universiteit:** Universiteit van Amsterdam

### Promotores:

Prof. dr. G.R.A.M. D'Haens

Prof. dr. R.A.A. Mathôt

### Copromotores:

Dr. M. Löwenberg

De afkorting IBD betekent Inflammatory Bowel Disease en is een Engelse benaming voor chronische darmontsteking. IBD is in te delen in twee subtypes: de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

De ziekte van Crohn kan voorkomen over de gehele lengte van het maag-darm stelsel en kenmerkt zich door diepe ontsteking van alle lagen van de darm. Colitis ulcerosa beperkt zich tot ontsteking van de dikke darm waarbij de ontsteking oppervlakkiger is en alleen de bovenste lagen van de darm zijn aangedaan. Beide aandoeningen veroorzaken klachten zoals buikpijn, gewichtsverlies, (bloederige) diarree en vermoeidheid waardoor de ziekten een grote impact hebben op het leven van de patiënt. In de afgelopen jaren zijn de behandelopties sterk toegenomen en komen er steeds meer medicijnen op de markt die de ontsteking kunnen verminderen. Echter, genezing van deze chronische darmziekten is nog niet mogelijk. Het grootste probleem bij de medicamenteuze behandeling van IBD is dat niet iedere behandeling aan slaat bij alle patiënten. Het medicijn wat bij de ene patiënt heel goed werkt, kan bij de andere patiënt nauwelijks verbetering van de klachten opleveren. Daarnaast kenmerken de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zich door perioden van verergering van de klachten ('opvlamming') en periodes zonder klachten ('remissie'). Hierdoor is het een uitdaging voor artsen om patiënten gedurende lange periodes klachtenvrij te houden met medicatie. Daarnaast zijn de medicijnen om IBD te behandelen erg duur en is het belangrijk om deze zo optimaal mogelijk te gebruiken.

Om te onderzoeken of er sprake is van actieve ontsteking bij patiënten met IBD, is het belangrijk dat niet alleen de klachten worden geëvalueerd, maar dat er ook wordt gekeken in welke mate het darmslijmvlies ontstoken is. Dit wordt onderzocht door middel van een kijkonderzoek (endoscopie). Omdat de binnenkant van de darm helemaal schoon moet zijn voordat het onderzoek plaatsvindt, moet de patiënt van te voren voorbereiden met het gebruik van laxeremiddelen. Het merendeel van de patiënten vindt dit zeer belastend. Naast het in kaart brengen van de klachten van de patiënt en het onderzoeken van de mate van ontsteking aan de binnenkant van de darm, zijn er ook een aantal stofjes die in het bloed (CRP, C-reactive protein) en in de ontlasting (calprotectine) kunnen worden gemeten om na te gaan hoe actief de ontsteking op dat moment is.

De precieze oorzaak van het ontstaan van IBD is nog onbekend, maar uit eerder onderzoek is gebleken dat het ontstekings eiwit TNF (tumor necrosis factor) een belangrijke rol speelt bij het in stand houden van de ontsteking. Anti-TNF medicatie is in staat om TNF te remmen en is hierdoor zeer effectief gebleken bij de behandeling van IBD. Momenteel zijn er in Nederland 3 verschillende anti-TNFs beschikbaar: infliximab, adalimumab en golimumab. Infliximab wordt via een infuus met 5 mg/kg toegediend en patiënten moeten hiervoor, na een oplaadfase, iedere 8 weken naar het ziekenhuis komen. Adalimumab en golimumab kunnen via injecties thuis worden toegediend; adalimumab iedere 2 en golimumab iedere 4 weken.

In de praktijk is gebleken dat niet iedere patiënt voldoende onder controle is met de hoeveelheid medicatie die standaard wordt voorgeschreven. Op geleide van de klachten, de bevindingen bij endoscopisch onderzoek en de ontstekingswaarden die worden gemeten in het bloed kan de dosis worden verhoogd of de tijd tussen de injecties/infusen worden verkort.

Anti-TNF middelen zijn biologische medicijnen en de kosten voor het maken hiervan zijn hoog. Bovendien hebben niet alle IBD patiënten baat bij deze middelen. Sommige patiënten reageren helemaal niet op anti-TNF therapie (primaire non-response) en anderen reageren in eerste instantie goed maar verliezen response na verloop van tijd (secundair verlies van response). In een groot deel van de gevallen waarbij er onvoldoende response is, komt dit doordat er te weinig van het medicijn in de bloedbaan blijft. Dit kan komen doordat bij sommige patiënten de snelheid waarmee een medicijn door het lichaam wordt verwijderd, hoog is (verhoogde klaring). Factoren die de snelheid kunnen beïnvloeden zijn onder andere: hoge mate van ontsteking, een zeer hoog of zeer laag lichaamsgewicht of een verminderde hoeveelheid eiwit in het bloed. Een andere reden voor een lage medicijnconcentratie in het bloed kan de aanwezigheid van antistoffen tegen het medicijn zijn die door

het lichaam worden aangemaakt. Deze antistoffen binden aan het medicijn waardoor deze zijn werking niet meer goed kan doen.

Dit proefschrift

Op dit moment krijgen alle patiënten dezelfde hoeveelheid medicijn terwijl het per patiënt verschilt of deze hoeveelheid voldoende is. Deel 1 van dit proefschrift heeft als doel te onderzoeken of een meer gepersonaliseerde manier van doseren, rekening houdend met factoren die van invloed zijn op de klaring van de patiënt, kan helpen om anti-TNF therapie te verbeteren bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Infliximab, één van de meest voorgeschreven anti-TNF middelen, is een biologisch medicijn ('biological'). Deze zijn sinds begin van de jaren 80 van de vorige eeuw in opkomst en hiervoor waren er alleen chemische medicijnen beschikbaar. Biologicals bestaan vaak uit eiwitten of fragmenten hiervan en het produceren van dit type medicijn kost veel tijd en geld. Biosimilars zijn nagemaakte versies van biologicals en deze kunnen op de markt worden gebracht zodra een fabrikant geen patent meer heeft op het originele medicijn. Voor het produceren van biosimilars zijn strikte regels opgesteld. Biosimilars lijken in grote mate op het biologische medicijn, maar door het complexe productieproces zijn zij geen exacte kopie. De reden om biosimilars voor te schrijven in plaats van de originele biologicals zijn de verlaagde kosten ten opzichte van de originele middelen. In grote delen van Europa worden nieuwe patiënten die voor het eerst starten met infliximab behandeld met infliximab biosimilar omdat uit meerdere onderzoeken is gebleken dat dit veilig en net zo effectief is. Echter, de meeste kosten zouden bespaard kunnen worden wanneer patiënten die nu behandeld worden met de originele biological overgezet (geswitcht) zouden worden naar een biosimilar. Deel 2 van dit proefschrift heeft als doel te onderzoeken of de biosimilar infliximab (CT-P13) even effectief is als de originele biological in IBD patiënten die hierop overgezet worden.

Secundair verlies van response op anti-TNF therapie bij IBD patiënten is een veel voorkomend probleem. Een van de oorzaken hiervoor is de aanwezigheid van antistoffen tegen het medicijn. Door de aanwezigheid van deze antistoffen kan anti-TNF zijn werking niet goed doen en wordt de medicijn concentratie in het bloed te laag. Patiënten die response verliezen door de aanwezigheid van deze antistoffen worden vaak overgezet op een ander medicijn. Hoofdstuk 2 beschrijft echter een manier om response weer te herstellen bij deze patiënten door de antistoffen te onderdrukken. Door middel van het toevoegen van een zogenaamde immunomodulator, een medicijnklasse waaronder methotrexaat en thiopurines vallen, worden de antistoffen onmeetbaar en stijgt de medicijn concentratie in het bloed. Dit

gaat in het merendeel van de patiënten gepaard met het herstellen van de response waardoor patiënten hun anti-TNF therapie kunnen voortzetten.

De ziekte van Crohn kenmerkt zich door diepe ontsteking van alle lagen van de darm. Hierdoor kunnen er nare complicaties optreden als gevolg van de ziekte. Een van deze complicaties is het ontstaan van fistels. Een fistel is een niet-natuurlijk kanaal tussen twee lichaamsholten of tussen een lichaamsholte en de huid. Een voorbeeld van een fistel tussen een lichaamsholte en de huid is een perianale fistel, waarbij er een kanaal is gevormd tussen de endeldarm en de huid rondom de anus. Anti-TNF therapie is effectief gebleken voor het sluiten van fistels. Echter, niet alle IBD patiënten reageren even goed op deze therapie en bij een gedeelte van de patiënten blijven deze fistels open.

In hoofdstuk 3 worden medicijnspiegels van infliximab en adalimumab van patiënten met open en gesloten fistels vergeleken. Tijdens deze vergelijking is gebleken dat patiënten waarbij de fistels gesloten waren, hogere medicijnspiegels hadden in vergelijking met patiënten waarbij de fistels nog steeds open waren ondanks anti-TNF therapie. Wij veronderstelden dat patiënten met de ziekte van Crohn die als complicatie perianale fistels hebben ontwikkeld, hogere medicijnspiegels nodig hebben dan patiënten zonder deze complicatie. Bij patiënten waarbij de perianale fistels open blijven ondanks anti-TNF therapie, zou het optimaliseren van de therapie om de medicijnspiegels te laten stijgen kunnen leiden tot het sluiten van de fistels.

Farmacokinetiek beschrijft de processen waaraan een medicijn wordt onderworpen zodra deze het lichaam binnenkomt. De hoeveelheid medicijn die na toediening daadwerkelijk te meten is in het bloed, verschilt per patiënt. Ook wanneer precies dezelfde dosis is toegediend. Dit is afhankelijk van factoren zoals het lichaamsgewicht van de patiënt, de mate van ontsteking of het gebruik van andere medicatie. Hoofdstuk 4 beschrijft een zogenaamde 'populatie farmacokinetiek' studie, waarin bloedconcentraties van IBD patiënten die het anti-TNF middel adalimumab gebruiken zijn onderzocht. Behandeling met adalimumab start met een oplaaddosis welke gevolgd wordt met een onderhoudsdosis van 40 mg iedere 2 weken. Als een patiënt hierop onvoldoende reageert kan de dosis worden verhoogd door de injecties iedere week toe te dienen. Het doel van deze studie was het identificeren van factoren die de medicijn concentratie in het bloed en de klaring van het medicijn beïnvloeden. In deze studie had de aanwezigheid van antistoffen tegen adalimumab de grootste invloed op de klaring van het medicijn. Daarnaast werd een verhoogde klaring van het medicijn ook gezien bij patiënten die adalimumab iedere week gebruiken in vergelijking met patiënten die het iedere 2 weken toegediend krijgen.

Hoewel de twee anti-TNF middelen die hierboven genoemd zijn, infliximab en adalimumab, beschikbaar zijn voor de behandeling van zowel de ziekte van

Crohn als colitis ulcerosa is golimumab alleen geregistreerd voor de behandeling van colitis ulcerosa. Golimumab wordt subcutaan toegediend met een oplaadfase van 200 mg bij start en 50 mg of 100 mg (afhankelijk van het gewicht van de patiënt) op week 2. Tijdens de onderhoudsfase worden patiënten behandeld met 50 mg of 100 mg iedere 4 weken. Ook bij dit middel is tijdens de behandeling van colitis ulcerosa het probleem dat niet alle patiënten even goed reageren op het middel en dat de medicijnconcentraties verschillen van patiënt tot patiënt, zelfs wanneer dezelfde dosis is toegediend. In hoofdstuk 5 wordt een overzicht gegeven van de beschikbare literatuur over de farmacokinetiek van golimumab.

Hoofdstuk 6 beschrijft de populatie farmacokinetiek van 20 patiënten met colitis ulcerosa. Alle patiënten ondergingen voor start van golimumab een endoscopie om de mate van ontsteking in de darm te onderzoeken. Hierna werd het endoscopisch onderzoek nog een aantal keren herhaald. Tevens het onderzoek werd op verschillende tijdstippen bloed afgenomen om ontstekingswaarden en de medicijnspiegel van golimumab te meten. Patiënten werden een jaar lang opgevolgd. Patiënten waarbij het darmslijmvlies niet of minder actief ontstoken was na 8 weken behandeling hadden hogere medicijnconcentraties in het bloed vergeleken met patiënten waarbij geen verbetering te zien was. Tevens werd gezien dat het ontstekingswit albumine een invloed had op de klaring van het medicijn.

Een farmacokinetisch model kan gebouwd worden met behulp van gegevens van een bepaalde patiëntengroep. Gegevens van een grote groep patiënten en informatie over het medicijn kunnen dan gebruikt worden om de juiste dosis voor één, individuele, patiënt te bepalen. Hierdoor kan voorkomen worden dat patiënten een te lage medicijnconcentratie krijgen en hierdoor response verliezen. Voor veel chemische medicijnen worden farmacokinetische modellen al langere tijd gebruikt om individuele patiënten zo precies mogelijk te kunnen doseren. Echter, bij de behandeling met biologische geneesmiddelen is dit nog niet het geval. In hoofdstuk 7 wordt het belang van deze precieze manier van doseren van anti-TNF therapie besproken. Omdat aan deze manier van doseren een ingewikkelde berekening vooraf gaat, die meestal wordt gedaan door apothekers, is er een computer systeem voor artsen ontwikkeld. Door het gebruik van een zogenaamd 'dashboard systeem' kunnen artsen op basis van een farmacokinetisch model wat hierin is ingebouwd voor hun patiënten de precieze dosis en tijd tussen de infusen/injecties berekenen.

In hoofdstuk 8 is zo'n dashboard systeem gebruikt om te onderzoeken of deze manier van doseren beter was dan de standaard dosering van infliximab onderhoudstherapie (5 mg/kg iedere 8 weken). In de PRECISION studie zijn

in totaal 80 IBD patiënten onderzocht, waarbij 40 patiënten de standaard dosering kregen en 40 middels het dashboard systeem werden gedoseerd. Na 1 jaar was het percentage patiënten dat nog steeds klachtenvrij was hoger in de groep die via het dashboard gedoseerd werden. Daarnaast hadden de patiënten in deze groep lagere ontstekingswaarden in de ontlasting. Deze studie benadrukt het belang van patiëntgericht, individueel doseren van infliximab.

Anti-TNF therapie is duur en de kosten per patiënt per jaar liggen rond de 20.000 euro. Een manier om de kosten te verlagen als ziekenhuis, is door patiënten over te zetten ('switchen') naar een biosimilar. Het patent van het originele infliximab, Remicade, verliep in februari 2015. Op dit moment kwam de biosimilar van infliximab, CT-P13, op de markt. Uit studies bleek dat CT-P13 even veilig en even goed werkzaam was als Remicade bij nieuwe patiënten die hier voor de eerste keer mee werden behandeld. Of het veilig was om patiënten die al langere tijd Remicade gebruikten te 'switchen' naar de biosimilar infliximab CT-P13 was onduidelijk. Hoofdstuk 9 beschrijft de SECURE studie waarin IBD patiënten op infliximab onderhoudstherapie werden overgezet op behandeling met CT-P13. Naast het evalueren van de klachten en de ontstekingswaarden in het bloed, werden ook de medicijnconcentraties van infliximab voor en na switchen gemeten. Na een periode van 16 weken kon geconcludeerd worden dat er geen verschil in effectiviteit en veiligheid was tussen beide middelen. Tevens bleef de medicijnconcentratie gelijk voor en na het switchen.

Concluderend beschrijft dit proefschrift hoe het in kaart brengen van factoren die de farmacokinetiek van anti-TNF middelen kan bijdragen aan het verbeteren van het effect van anti-TNF therapie bij patiënten met IBD.