



UMC Utrecht

Predictie van respons op biologicals in Reumatoïde Artritis

Bart Cuppen, arts-onderzoeker
Reumatologie & Klinische Immunologie



SRU
.....>



Universitair Medisch Centrum Utrecht

Financiering

- ZonMw Goed Gebruik Geneesmiddelen (nr. 152001008)
- Particuliere gift aan de stichting "Vrienden UMC Utrecht"
- Giften van Pfizer, BMS, UCB, Roche and Shering-Plough (unrestricted)

De verstrekkers hadden geen rol in studie design, data verzameling en analyses



Reumatoïde artritis (RA)

- Chronische auto-immuunziekte
- Ontsteking van gewrichten
 - pijn, zwelling, stijfheid
 - functieverlies
 - gewrichtsschade



maanden vs. jaren ziekte duur



Ziekteactiviteit:

- gewrichtsscores (zwelling en pijn)
- algemeen welbevinden
- ontstekingsparameters in bloed

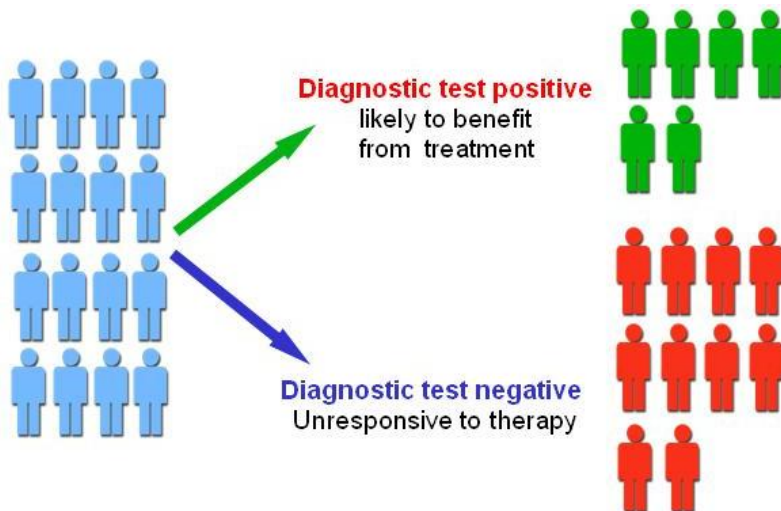
Lange termijn schade:

- gewrichtsschade op X-rays



Aanleiding

- RA therapie verbeterd na introductie biologicals
- Richtlijnen: na start biological 3-6 maanden afwachten, bij uitblijven respons switchen
- “trial and error” benadering gepaard met:
 - inefficiëntie
 - ongecontroleerde ziekte, onnodige blootstelling aan toxische effecten en verspilling schaarse middelen



Identificatie van respons vóór het starten van therapie maakt de behandeling (kosten)effectiever



BiOCURA

Biologicals and Outcome, Compared and predicted in Utrecht region, in Rheumatoid Arthritis

- Observationele studie
- Acht ziekenhuizen in regio Utrecht (SRU)
- RA patiënt die start met- of switcht van biological
- Geen exclusie criteria
- Beslissingen tussen arts en patiënt niet beïnvloed door protocol



BiOCURA

Visites

- op baseline en 3, 6 and 12 maanden na start biological
- uitgevoerd door research-verpleegkundigen

Verzamelde informatie:

- Bloed en urine op baseline
- Ziekte activiteit score (DAS28)
- Medische voorgeschiedenis en follow-up (infecties etc.)
- Lengte, gewicht, roken, alcoholgebruik
- HAQ, EQ5D, SF36

Uitkomsten:

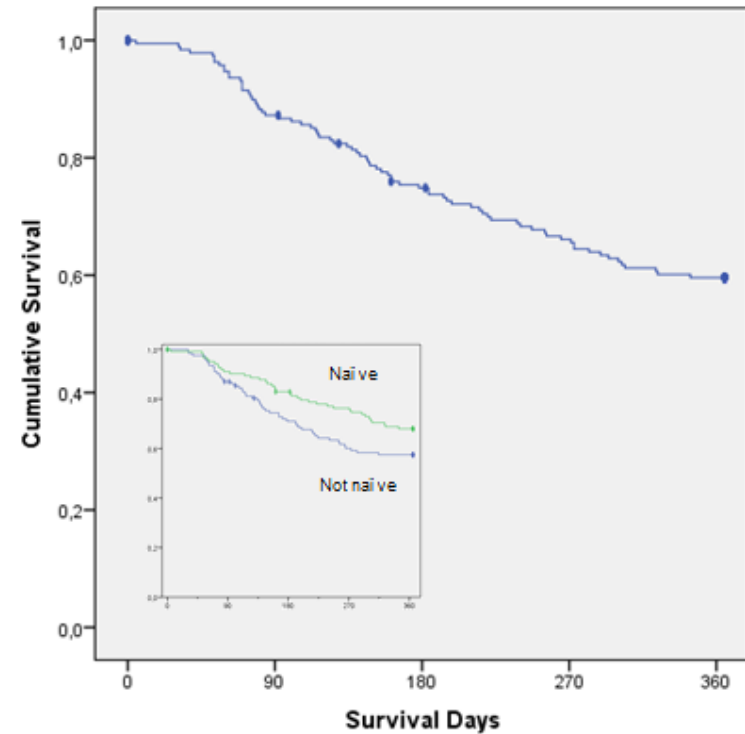
- Drug-survival
- EULAR respons o.b.v. verbetering en eindpunt DAS28



Drug-survival TNFi-patiënten

Timepoint	N=
Baseline visits	192
3 months	164
6 months	138
1-year	109
Lost to FU	8

Drug-survival van 192 TNFi patiënten



Kan discontinuering voorspeld worden?

Predictiemodel voor discontinuering (n=192, BW-selectie $p < 0.05$)

Item	HR	90%-BHI	P-waarde
Vrouwelijk geslacht	2.06	(1.23-3.44)	0.02
Roken	1.66	(1.66-2.54)	0.05
Aantal biologicals in VG	1.46	(1.20-1.79)	<0.01
VAS-GH (in mm)	1.02	(1.01-1.03)	<0.01



Toepassen model in validatiecohort (n=60)

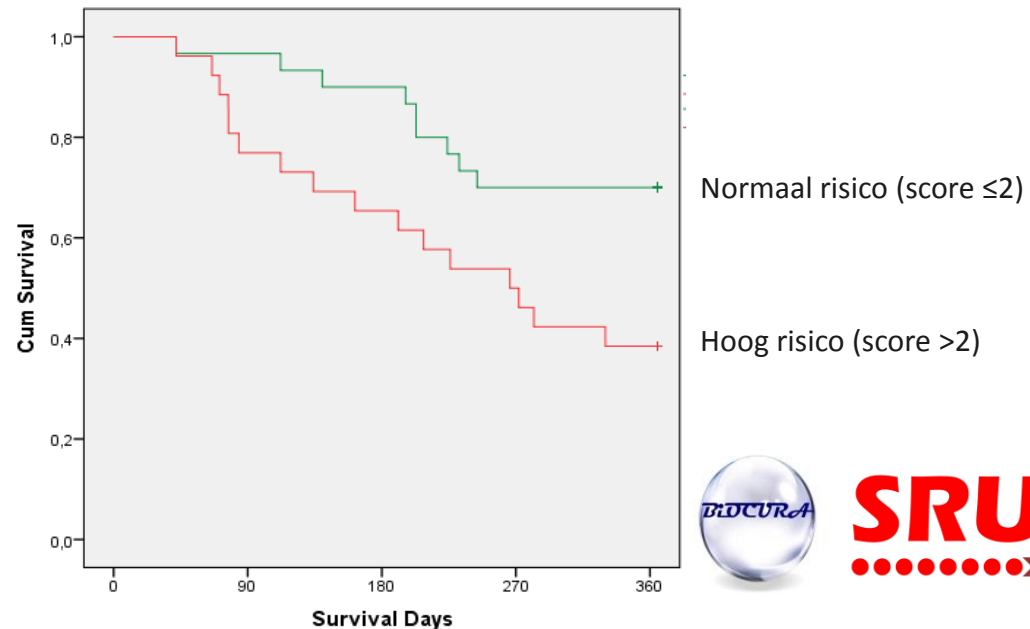
Item	HR	90%-BHI	P-waarde
Vrouwelijk geslacht	0.84	(0.34-2.07)	0.71
Roken	2.39	(1.02-5.62)	0.05
Aantal biologicals in VG	1.45	(1.04-2.02)	0.03
VAS-GH (in mm)	1.00	(0.98-1.02)	0.90



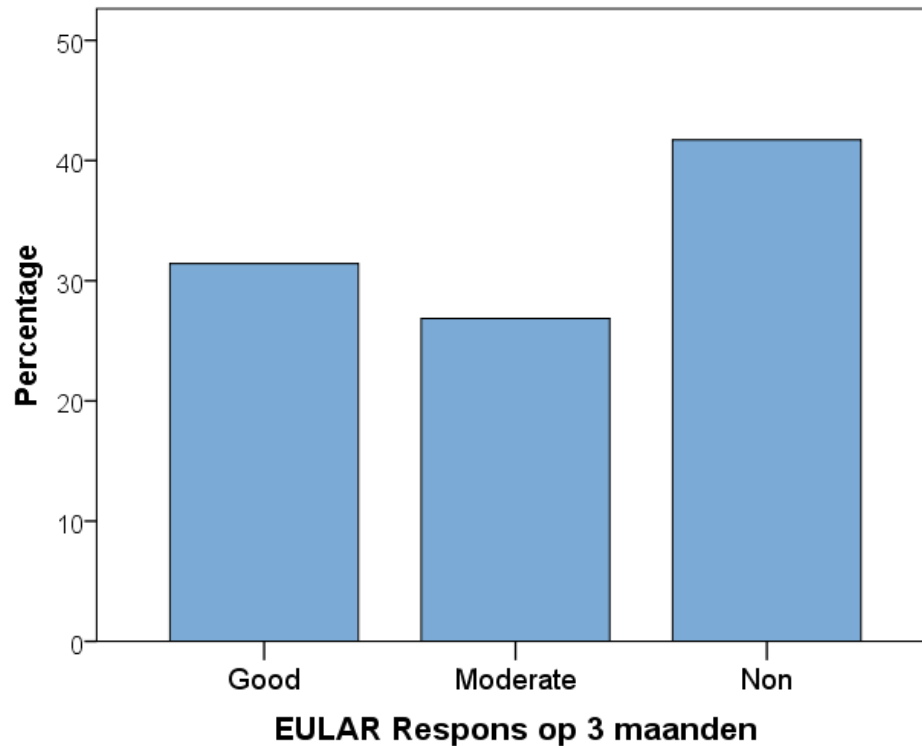
Predictie- model na validatie

Risico-stratificatie in klinische praktijk

Item	Aantal punten	Totaal
Rookt momenteel, ja	2.0	
Aantal biologicals in VG, per biological	1.5	
Risico score		



Onderzoek naar respons op TNFi



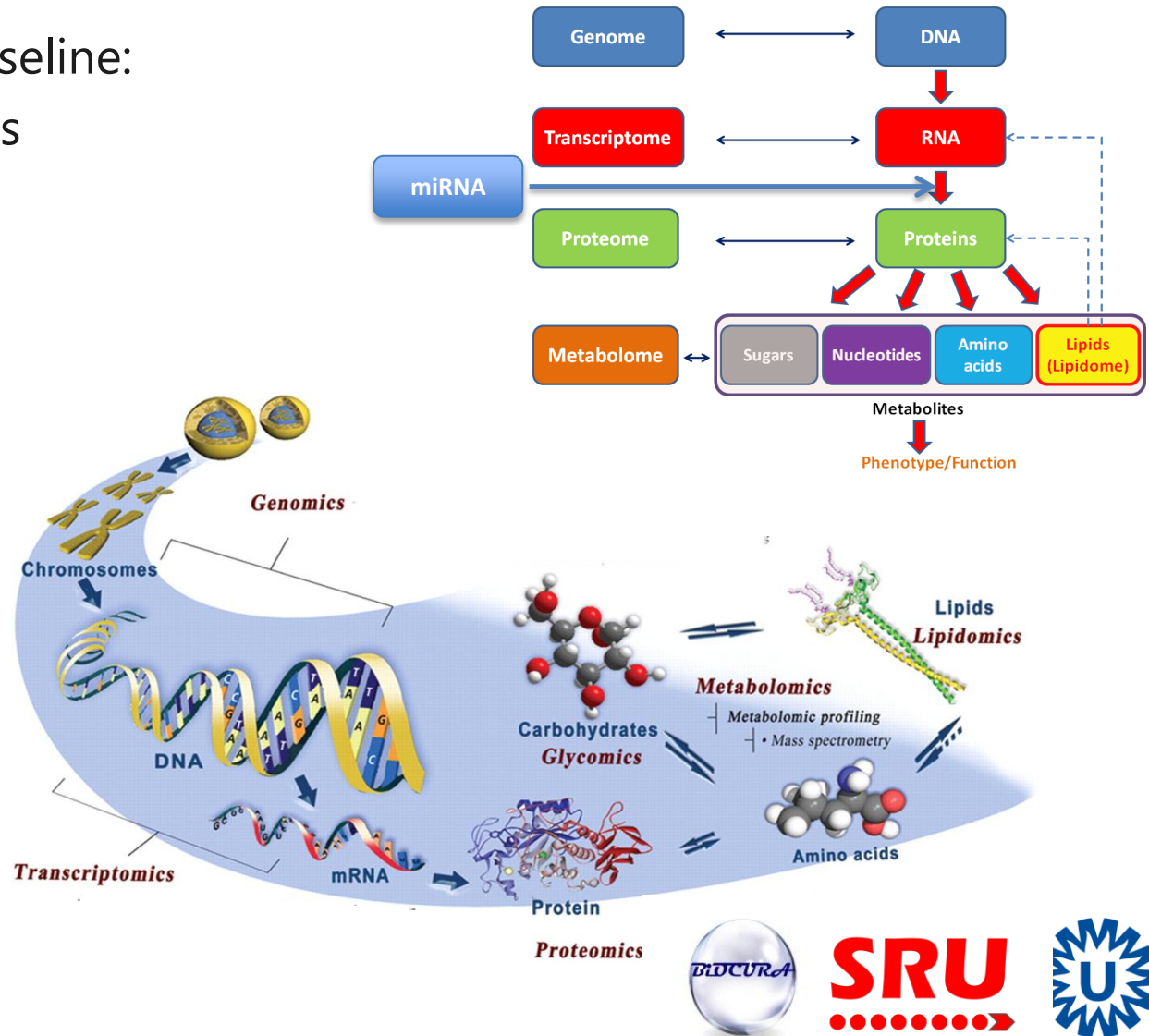
- Ontwikkelen predictiemodellen voor respons
- Validatie (intern & extern)



Kan respons op biologicals voorspeld worden?

Biomarkers op baseline:

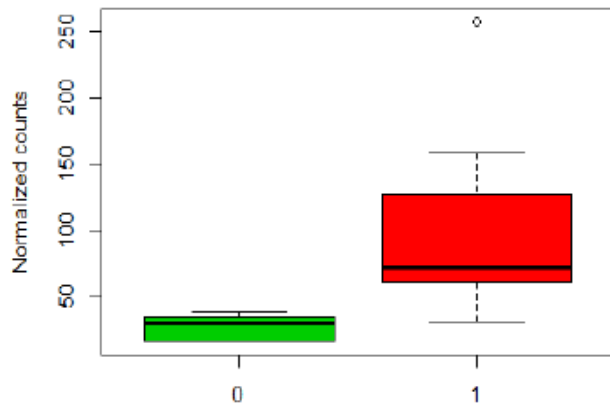
- Transcriptomics
 - mRNA
 - miRNA
- Proteomics
- Metabolics
 - Amino zuren
 - Vetzuren



mRNA ETN responder vs. non-responder (n=14)

Verschillende expressie van 3 genproducten

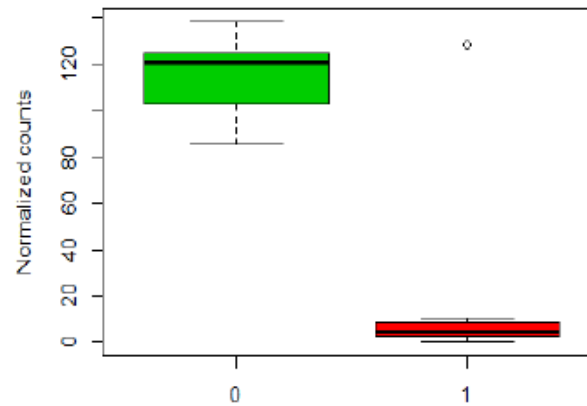
ENSG00000179909



Groups

zinc finger protein 154

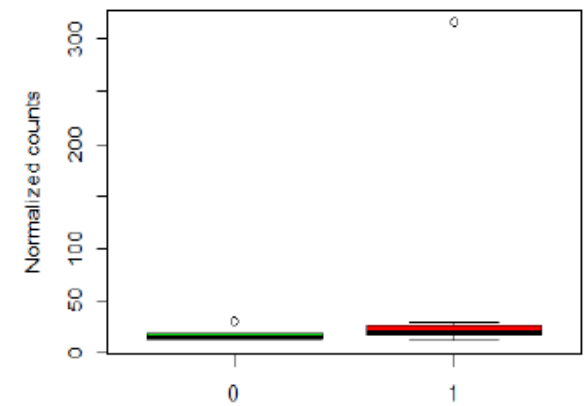
ENSG00000234981



Groups

RP11-534L20.4 (pseudogene)

ENSG00000057704



Groups

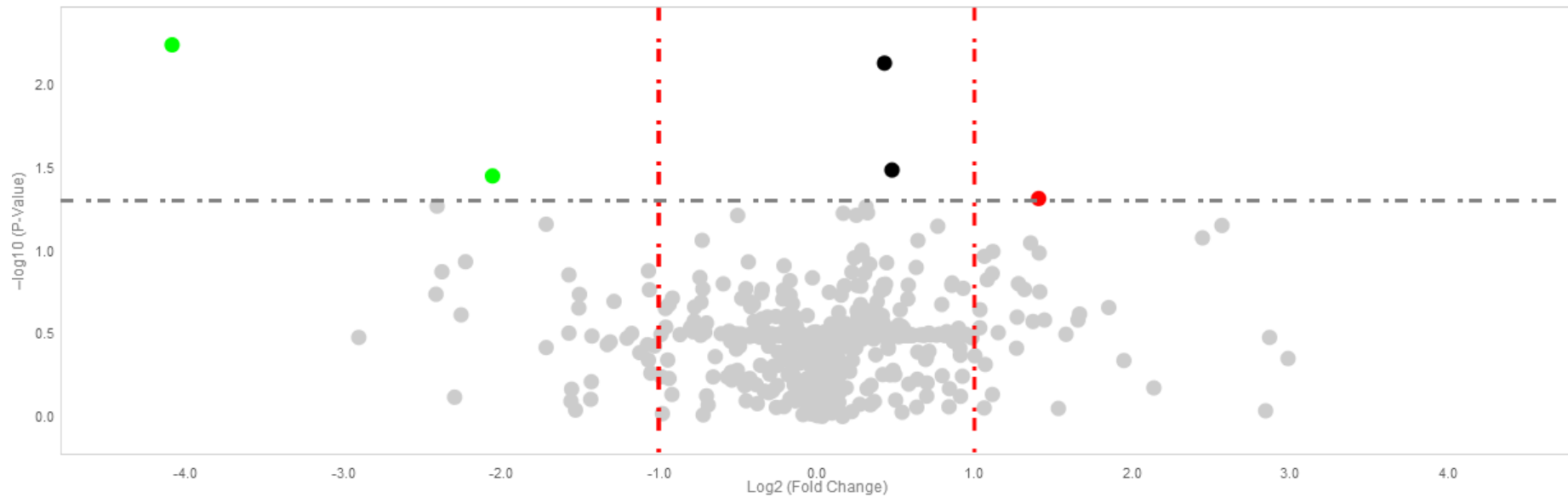
transmembrane and coiled- coil domain family 3



SRU
.....



miRNA expressie tussen resp./ non-resp. (n=80)



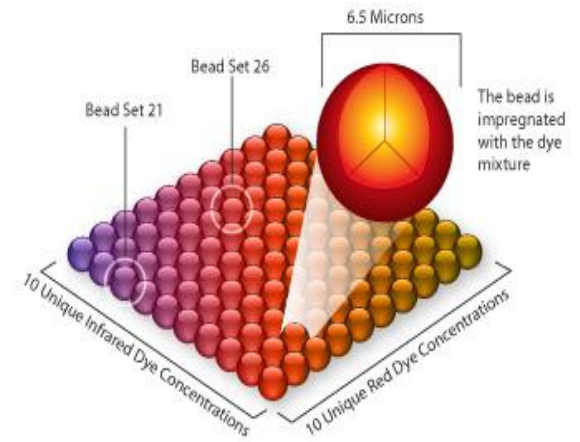
3 miRNAs gedetecteerd die anders tot expressie komen:

- Herkomst onderzoeken
- Valideren

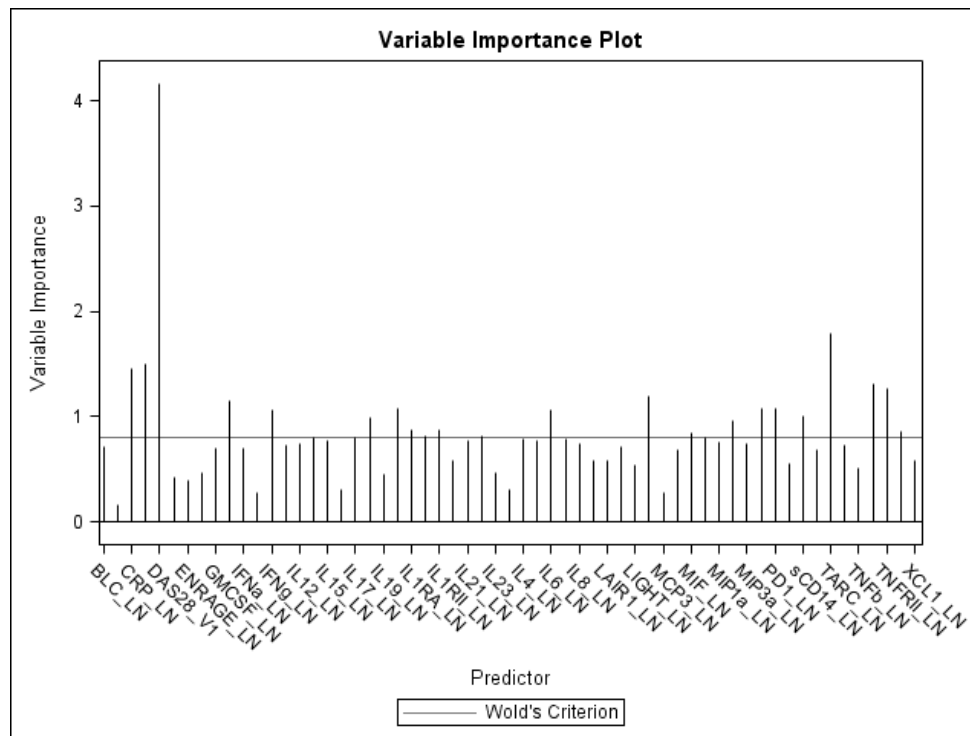


Ontwikkeling proteïnescore

- 57 eiwitten geanalyseerd in serum (n=192 TNFi)
- Ontwikkeling proteïnescore op basis van algoritme



xMAP technology
(Luminex®)



Predictiemodel op basis van proteïnescore

Model	Risicocategorie	Groeps- grootte (n)	Absolute kans op respons (%)
Alleen klinische* variabelen	Laag (0% – 10%)	58	10.4
	Normaal (10% - 100%)	113	42.3
Klinische variabelen* + proteïne score	Laag (0% – 10%)	88	9.8
	Normaal (10% - 100%)	83	54.5

* baseline DAS28, naïviteit voor biologicals, HAQ, RF status, comediatie met MTX en met GC

Toevoeging van de proteïnescore leidt tot meer patiënten die correct geclassificeerd worden



Verschillen & overeenkomsten van metabolic clusters

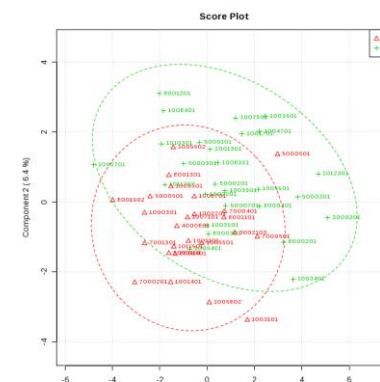
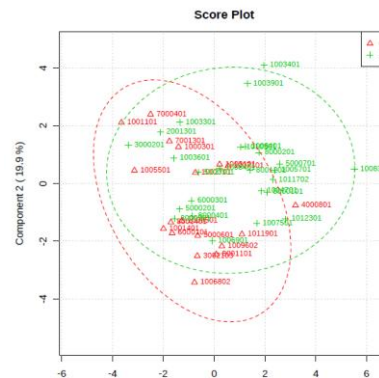
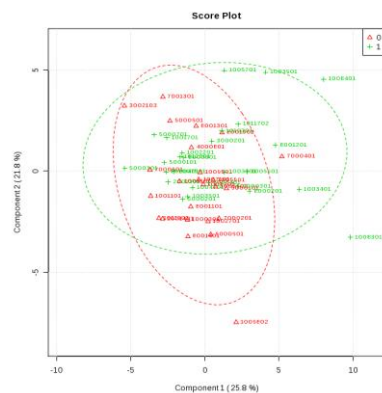
Lipids

Oxylipins

Amines

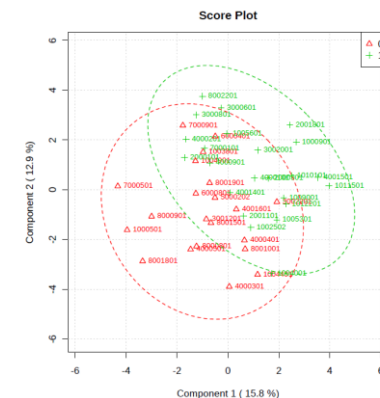
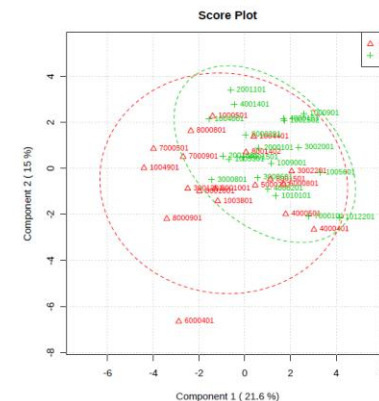
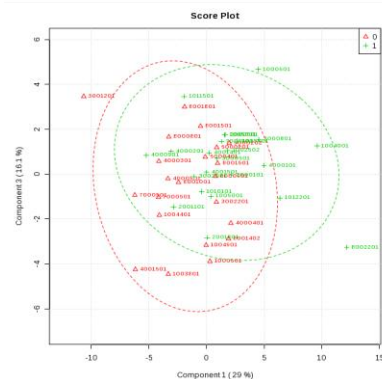
ADA

+ Good=23
△ Non=22



ETN

+ Good=27
△ Non=25



Conclusie

- Roken en aantal biologicals in de voorgeschiedenis voorspellen de drug survival
- Biomarkers zijn in staat verschillen tussen responders en non-responders aan te tonen
- Model met proteinescore classificeert responders beter dan alleen klinische variabelen

Toekomst:

- Biomarkermodellen voor respons ontwikkelen
- Intern- en extern valideren
- Combineren van meest potente biomarkers/biomarkermodellen



Met dank aan:

Stichting Reuma Onderzoek Utrecht (SRU):

Universitair Medisch Centrum Utrecht: dr. J. Tekstra
Sint Antonius Nieuwegein/ Utrecht: dr. E.J. ter Borg
Diakonessenziekenhuis Utrecht: drs. Y. Schenk
Meander Medisch Centrum A'foort: dr. S. Linn-Rasker
Sint Maartenskliniek Woerden: dr. W.H. van der Laan
Sint Jansdal Harderwijk: drs. D.G. Kuipers-Geertsma
Tergooi ziekenhuis Hilversum: dr. M. Nabibux
Flevo ziekenhuis Almere: dr. C.M. Verhoef

Reumatologie & Klin. Imm. UMCU:

Dr. A.C.A. Marijnissen
Dr. R. Fritsch-Stork
Prof. J.W.J. Bijlsma
Prof. J.M. van Laar
Prof. F.P.J.G. Lafeber

Research verpleegkundigen:

K. Schrijvers, J. Nijdeken, A. Sloeserwij

Datamanager:

M. Vianen

Lab:

A. Concepcion, K. v.d. Wurff, K. Coeleveld, M. Wenting

