



## Samenvatting van het proefschrift

M.T.J. Broekman

*"Optimization of treatment with conventional thiopurines in inflammatory bowel disease"*

**Promotiedatum:** 15 mei 2018

**Universiteit:** Universiteit van Nijmegen

**Promotores:**

Prof. dr. J.P.H. Drenth

**Copromotores:**

Dr. G.J. Wanten

Dr. D.J. de Jong

Thiopurines worden al sinds het midden van de vorige eeuw gebruikt voor de behandeling van colitis ulcerosa (UC) en de ziekte van Crohn, samen vaak genoemd onder de noemer chronische dikke darm ziekten (IBD). Er zijn in Nederland drie thiopurines geregistreerd voor de behandeling van IBD; azathioprine (AZA), mercaptopurine (MP) en 6-thioguanine. Het gebruik van thiopurines gaat in de dagelijkse praktijk vaak gepaard met bijwerkingen, welke niet zelden het voortijdig staken van de behandeling tot gevolg hebben. Gezien het relatief beperkt aantal medicamenteuze opties binnen de IBD is er veel aan gelegen om het gebruik van thiopurines te optimaliseren.

In dit proefschrift zijn allereerst AZA en MP met elkaar vergeleken, hieruit blijkt dat IBD patiënten die MP gebruiken vaker dosis afhankelijke bijwerkingen (leukopenie en verhoogde leverenzymen) krijgen. Dit lijkt te komen doordat patiënten met MP relatief een hogere dosering krijgen. Leukopenie is een gevreesde bijwerking gedurende het gebruik van thiopurines. Met name patiënten met een genetische variant in het enzym thiopurine methyltransferase (TPMT) hebben een hoger risico op leukopenie, soms zelfs met fatale afloop. Daarom wordt steeds vaker de TPMT status vooraf aan de behandeling met een thiopurine bepaald. Echter, slechts bij 25% van de patiënten met leukopenie is er sprake van een genetische variatie in TPMT. Wij hebben laten zien dat in de overige groep patiënten een laag leukocytengetal bij start van de therapie en het gebruik van MP ten

opzichte van AZA het risico op leukopenie verhogen. Over het algemeen is de leukopenie in deze groep patiënten zonder een genetische variant in TPMT slechts mild van aard en lijkt deze niet gepaard te gaan met een verhoogd risico op infecties.

Na inname van thiopurines vindt er een uitgebreid metabolisme plaats in het lichaam, alvorens de farmacologisch actieve substraten worden gevormd. Van een aantal enzymen, zoals TPMT, zijn genetische variaties bekend die een significante invloed hebben op dit proces. In dit proefschrift tonen we aan dat ook een gendeletie in Glutathione Transferase Mu, een enzym betrokken in de omzetting van AZA naar MP, van invloed is op de omzetting van AZA naar MP. Tot slot hebben we aangetoond dat gedachtes van IBD patiënten met betrekking tot het nut en potentiële nadelen een voorspeller zijn voor het op korte termijn staken van de thiopurine.