



Samenvatting van het proefschrift

Dirk van Asseldonk

"Thiopurines: Improving treatment of inflammatory bowel disease"

Promotiedatum: 4 december 2015

Universiteit: Vrije Universiteit Amsterdam

Promotor:

Prof dr. C.J.J. Mulder

Co-promotor:

dr. A.A. van Bodegraven

dr. K.H.N. de Boer

Azathioprine en 6-mercaptopurine spelen, als monotherapie maar zeker ook in combinatie met biologicals, een belangrijke rol in de behandeling van IBD. Naast eerder genoemde conventionele thiopurines is ook 6-thioguanine beschikbaar. De farmacokinetiek van thiopurines is complex met veel enzymatische omzettingen. 6-Thioguanine behoeft veel minder enzymatische stappen tot de vorming van de therapeutische 6-thioguanine nucleotiden.

In dit proefschrift werd onderzocht welke invloed gebruik van 6-thioguanine maar ook van 6-mercaptopurine, of azathioprine, in combinatie met allopurinol op de activiteit van belangrijke enzymen heeft. Waar gebruik van 6-thioguanine de activiteit van het enzym HGPRT remde, induceerde gebruik van 6-mercaptopurine, of azathioprine, in combinatie met allopurinol deze activiteit. Vervolgens beschrijven we een cohort colitis ulcerosa patiënten waarin gebruik van 6-thioguanine goed getolereerd werd en veilig bleek. Azathioprine en 6-mercaptopurine geven vaak levertestafwijkingen die geassocieerd zijn met de vorming van methylmercaptopurine metabolieten. In één van de hoofdstukken beschrijven we dat in deze groep patiënten levertestafwijkingen bij gebruik van 6-thioguanine uitblijft. Er zijn verschillende ideeën over de mechanismen van thiopurine geïnduceerde levertoxiciteit, oxidatieve stress is daar één van. We beschrijven de rol van oxidatieve stress bij azathioprine of 6-mercaptopurine geïnduceerde levertoxiciteit en de invloed van acetylcysteïne daarop. In één van de volgende hoofdstukken tonen we dat de interobserver variatie ten aanzien van de histologische diagnose nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH) van de lever, hetgeen als gevolg van thiopurine gebruik op kan treden, matig is indien de patholoog niet over klinische gegevens beschikt. Daarnaast tonen we dat NRH bij gebruik van 6-thioguanine (gedoseerd rond 20mg per dag) in 6% voorkomt. Opvallend was dat deze histologische bevinding in de helft van de gevallen geen enkele symptomatologie gaf. Opéénvolgende leverbiopten bij patiënten die 6-thioguanine tolereerden leidde niet tot toename van nodulariteit in de biopten. 6-Thioguanine blijft dan ook een goed alternatief in geval van intolerantie voor conventionele thiopurines.