



Samenvatting van het proefschrift

M. Simsek
"Thioguanine in IBD: finding hidden treasures in old drugs"

Promotiedatum: 2 oktober 2024

Universiteit: Amsterdam UMC

Promotor:

dr. K.H.N. de Boer

Copromotor:

prof.dr. C.J.J. Mulder

In dit proefschrift beschrijven wij de veiligheid en effectiviteit van thioguanine als een behandelingsoptie voor de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Azathioprine en mercaptopurine worden al decennia toegepast in de onderhoudsbehandeling van IBD, maar de helft van de patiënten staakt de therapie binnen 2 jaar wegens bijwerkingen of onvoldoende effect. Thioguanine is van oudsher een chemotherapeuticum en behoort ook tot de klasse van thiopurines, maar wordt beter verdragen door een gunstiger metabolismeprofiel.

Wij hebben onderzocht dat thioguanine een effectief medicijn blijkt te zijn voor IBD met een corticosteroïdvrij remissie percentage van 45% na 12 maanden behandeling. Het klinische effect van thioguanine is vrij goed vergelijkbaar met azathioprine en mercaptopurine. Het voordeel van thioguanine lijkt vooral de betere tolerantie en het gunstigere bijwerkingenprofiel te zijn, waarbij 80% van de patiënten dit medicijn goed verdraagt, in tegenstelling tot <50% bij azathioprine en/of mercaptopurine, én ook tevreden is over de behandeling (75% van de patiënten). Relevante thioguanine-gerelateerde bijwerkingen werden gezien in 13% van de patiënten en ernstige bijwerkingen in 5%. Myelo- en hepatotoxiciteit werden elk waargenomen in 6%, infecties in 10% en huidkanker en portale

hypertensie bij elk één patiënt. Verder vonden we voor het eerst in de literatuur een positieve correlatie tussen effectiviteit en eindmetabooliet concentraties (6-thioguanine nucleotiden, 6-TGN) boven de 682 pmol/8x10⁸ rode bloedcellen (RBC) (p<0.05).

Initieel waren er twijfels over de veiligheid van thioguanine, met name over het ontstaan van (histologische) leverafwijkingen (zoals nodulaire regeneratieve hyperplasie, NRH). In meerdere studies hebben wij getoond dat als thioguanine adequaat wordt gedoseerd (d.w.z. 0.2-0.3 mg/kg, max 25 mg per dag), deze leverafwijkingen maar bij een gering percentage patiënten werden gevonden (2 van 52 patiënten met leverbiopsies, 3.8%; beide asymptomatisch), en vooral zelden klinisch relevant blijken.

IBD treft vaak jongvolwassenen tijdens hun vruchtbare jaren, en daarom is langdurige remissie met veilige middelen van belang tijdens conceptie en zwangerschap. In dit proefschrift beschrijven wij ons zwangerschapscohort met 117 zwangerschappen van 99 IBD patiënten met thioguanine gebruik. In totaal werden er 109 kinderen geboren, inclusief vier tweelingzwangerschappen. Vroeggeboorte en groeirestrictie werden elk gemeld bij 10 kinderen. Verder trad bij 15% een opvlamming van IBD op, 8% resulteerde in een miskraam in het eerste trimester, was er één doodgeboorte bij 22 weken zwangerschap en één foetus met trisomie 21. Deze maternale en foetale uitkomsten zijn vergelijkbaar met de resultaten die we over azathioprine en mercaptopurine kennen tijdens de zwangerschap, en thioguanine lijkt net zo veilig voor zwangere IBD patiënten.