



Samenvatting van het proefschrift

M.M. van de Meeberg
"Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: Establishes Drugs Revisited"

Promotiedatum: 1 oktober 2024

Universiteit: Amsterdam UMC

Promotores:

Prof.dr. G. Bouma

Prof.dr. R. de Jonge

Copromotor:

Dr. H.H. Fidder

Dr. M. Bulatovic

De effectiviteit van de medicatie voor inflammatoire darmziekten is vaak teleurstellend en optimalisatie is nodig. Therapeutic drug monitoring (TDM) behelst individuele optimalisatie aan de hand van medicijn spiegels. Een vereiste voor TDM is een aantoonbaar verband tussen de gemeten medicijn spiegel en de effectiviteit of toxiciteit. Dit proefschrift beoordeelt de mogelijkheden van TDM voor mesalazine bij patiënten met colitis ulcerosa (deel A) en van methotrexaat bij patiënten met de ziekte van Crohn (deel B).

In deel A beschrijven we dat mesalazine lokaal werkt in de darm. Een overzicht van eerdere studies laat zien dat een hoge mesalazine (5-ASA) concentratie in het darmmucosa samenhangt met remissie van de ziekte. Aangezien het nemen van biopsies tijdens endoscopie niet toepasbaar is voor TDM doeleinden in de dagelijkse praktijk, hebben wij onderzocht of de 5-ASA (en de metaboliet N-Acetyl 5-ASA) concentratie in de feces samenhangt met de ziekte activiteit van colitis ulcerosa. Wij tonen geen concentratie-effect relatie aan, wat de bepaling onbruikbaar maakt voor TDM.

Deel B richt zich op het analyseren van intracellulaire methotrexaat-polyglutamaat (MTX-PG1-5) concentraties. In andere immuun gemedieerde inflammatoire aandoeningen, zoals reumatoïde artritis, zijn hogere MTX-PGs in de erythrocyt geassocieerd met een lagere ziekte activiteit. Ons prospectief cohort van Crohn patiënten die starten met subcutaan methotrexaat laat zien dat een hogere erythrocyt MTX-PG3 concentratie samenhangt met een langere methotrexaat drug-survival, en een lager fecaal calprotectine. Ouderen patiënten en subcutaan gebruik van methotrexaat leidt tot hogere concentraties van MTX-PGs met lange glutamaat ketens. Interessant is dat de accumulatie van MTX-PGs verschilt tussen erythrocyten, witte bloedcellen en darmmucosa. De drug survival van methotrexaat in Crohn is nu opvallend laag: driekwart van de patiënten stopt binnen één jaar, wat de noodzaak van optimalisatie benadrukt. Het grootste deel stopt vanwege bijwerkingen, zoals gastro-intestinale intolerantie. We hebben een vragenlijst die deze gastro-intestinale intolerantie vastlegt, gevalideerd.