

Hoofdstuk 4. Therapeutic drug monitoring en farmacogenetica ter optimalisatie van IBD therapie

INLEIDING

De medicamenteuze behandeling van inflammatoir darmlijden (IBD) wordt enerzijds beperkt door een matige effectiviteit en anderzijds door het risico op bijwerkingen. De tekortkomingen van behandeling kunnen worden verbeterd door de beschikbare medicatie optimaal in te zetten. In dit hoofdstuk wordt ingegaan op het monitoren van de toegepaste behandeling door middel van het meten van concentraties van het geneesmiddel of metabolieten daarvan in het bloed. Tevens wordt beschreven of relevante afgeleiden daarvan een plaats hebben in de dagelijkse praktijk, zoals het meten van antistoffen tegen het geneesmiddel of bepalingen die het metabolisme van het geneesmiddel illustreren. In de CBO richtlijn "Diagnostiek en behandeling van IBD bij volwassenen" (2009) kwam dit onderwerp slechts beperkt aan de orde. Bij het gebruik van de thiopurines en biologicals zijn er met betrekking tot therapeutische drug monitoring (TDM) nieuwe gegevens verschenen die vragen oproepen hoe deze nieuwe kennis in de dagelijkse praktijk toe te passen.

SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJN 2009

Ten aanzien van het gebruik van TDM bij het voorschrijven van thiopurines werd in de CBO richtlijn het volgende genoemd in bijlage 4 (bespreking afzonderlijke medicijnen bij IBD): therapeutische drug monitoring (TDM) (6-thioguaninenucleotide (6-TGN) en 6-methylmercaptapurine-ribonucleotiden (6-MMPR) metabolietspiegels) en farmacogenetica (thiopurine S-methyltransferase (TPMT)) kunnen nuttig zijn voor het individualiseren van farmacotherapie. De farmacogenetica bij thiopurine-therapie bestaat uit het bepalen van het TPMT genotype, waarbij heterozygoot mutanten / intermediaire enzymactiviteit: 50 tot 75% van de standaarddosering wordt geadviseerd en bij TPMT homozygote variëteit / verwaarloosbare enzymactiviteit: 5-10% van de standaarddosering. Therapeutische drug monitoring bestaat uit het meten van 6-TGN spiegels in rode bloedcellen (RBC) met als streefwaarden 250-500 picomol / 8×10^8 RBC (volgens methode Lennard) of 600-1250 (volgens methode Dervieux). Tevens kunnen 6-MMPR spiegels worden bepaald met als advies deze onder de 5700 picomol / 8×10^8 RBC te houden, omdat hogere spiegels mogelijk geassocieerd zijn met toegenomen levertoxiciteit. Deze genoemde spiegels komen ook naar voren in de paragrafen over de onderhoudsbehandeling van de ZvC en CU waarbij werd gesteld dat de klinische relevantie van het bepalen van metabolietspiegels ter discussie wordt gesteld in de literatuur. Tegenstrijdige data, de retrospectieve aard van gepubliceerde studies en de beperkte positief of negatief voorspellende waarde roepen tot prospectieve studies op dit gebied. Het routinematig bepalen van metabolietspiegels is niet noodzakelijk geacht, maar kan wel worden geadviseerd in geval van mogelijke non-compliance, bij patiënten met verlaagde TPMT-activiteit en bij patiënten met uitblijvend effect op standaarddoseringen (Sandborn W, 1997; de Boer N, 2007). Daarnaast is het van belang dat de combinatie van mesalazine met thiopurinederivaten de spiegel van de werkzame eindmetabolieten 6-TGN verhoogt bij

gelijkblijvende 6-MMPR spiegels, hetgeen de effectiviteit kan vergroten, maar ook de toxiciteit (de Boer N, 2007; Gilissen L, 2005).

Met betrekking tot het monitoren van biologicals is in de richtlijn alleen gesproken over het ontstaan van antistoffen en het eventueel meten daarvan. Er werden geen gegevens over spiegelmetingen opgenomen in de richtlijn. Er werd gesteld dat antistofvorming tegen infliximab frequent voorkomt en is geassocieerd met optreden van infuusreacties (17%) en verminderde respons. Vergeleken met episodisch gebruik van infliximab bleek bij niet-episodisch gebruik een kleiner percentage van de patiënten antistoffen tegen infliximab (ATI) te ontwikkelen (Hanauer S, 2004), terwijl ze een betere kwaliteit van leven hadden (Rutgeerts P, 2004). Combinatie van immunosuppressiva met infliximab bij de therapie van de ZvC is wetenschappelijk onderzocht en zinvol bevonden ter voorkoming van antistofvorming tegen infliximab, in ieder geval in de eerste maanden (Farrell R, 2003; Vermeire S, 2007; van Assche G, 2008). Bij behandeling met infliximab is het voorkomen van antistofvorming belangrijk. Derhalve werden de volgende strategieën aanbevolen: behandeling met infliximab bij voorkeur starten met een dosering van 5mg per kg lichaamsgewicht in een behandelingschema van 0-2-6 weken. Daarbij gelijktijdig of al eerder beginnen met een immunosuppressivum en hydrocortison 200 mg i.v. als comedicaatie geven voorafgaand aan de infliximab-infusies. Dit werd aanbevolen omdat hiermee de langetermijneffectiviteit mogelijk toe kon nemen. Over antistofvorming dan wel spiegelmetingen bij adalimumab was bij het schrijven van de richtlijn nog onvoldoende bekend, zodat dit niet werd beschreven.

Samenvatting van de actuele internationale richtlijnen

In de huidige vigerende richtlijnen van de *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), *British Society of Gastroenterology* (BSG) en *American Gastroenterology Association* (AGA), wordt het onderwerp TDM en farmacogenetica beperkt besproken. Hieronder staan de betreffende stellingen van de verschillende richtlijnen weergegeven.

ECCO richtlijnen

Patiënten die azathioprine of mercaptopurine krijgen en die een opvlamming hebben van hun inflammatoir darmziekte moeten geëvalueerd worden op therapietrouw en de dosis moet zo nodig geoptimaliseerd worden. De maximale thiopurinedosering dient dan te worden gegeven (te weten 2,5 mg/kg azathioprine en 1,5 mg/kg mercaptopurine) dan wel de dosis moet worden aangepast aan de hand van de gemeten 6-TGN concentratie. Er wordt niets gemeld in deze richtlijnen over TPMT-bepalingen.

Ten aanzien van TDM tijdens infliximab-therapie wordt gesteld dat de afwezigheid van detecteerbare infliximab-dalspiegels een voorspeller is van een slechte respons op infliximab bij zowel ZvC (Maser E, 2006) als CU-patiënten (Seow C, 2010). Voorts wordt gemeld dat antistoffen tegen infliximab relatief vaak vroeg in de behandeling optreden, zodat overwogen kan worden, op basis van de resultaten van één open-label studie, dat het immunosuppressivum na 6 maanden gestaakt kan worden en infliximab doorgegeven kan worden als monotherapie

met behoud van effect (Van Assche G, 2008). Over adalimumab-therapie en TDM worden geen meldingen gedaan.

BSG richtlijn

Bij alle patiënten moet de TPMT-status bekend zijn voor aanvang van thiopurine-therapie, in het bijzonder om een patiënt met afwezige TPMT-activiteit geen standaard thiopurine-therapie te geven, gezien de grote kans op ernstige (soms fatale) bijwerkingen. Het bewijs dat de TPMT-activiteit bijwerkingen kan voorspellen is beperkt. Ten aanzien van thiopurine-spiegelmetingen wordt gesteld dat het MCV (mean corpuscular volume) in de regel stijgt tijdens thiopurine-therapie en om deze reden gebruikt kan worden als surrogaatmarker voor de hoogte van de 6-TGN concentratie.

Episodische infliximab-therapie en 'drug holidays' zijn geassocieerd met de vorming van antistoffen en moeten daarom vermeden worden. Antistoffen tegen infliximab kunnen zowel een acute infusiereactie als een vertraagde serumziekte-achtige reactie geven. Antistoffen tegen infliximab zijn ook geassocieerd met een grotere kans op verlies van effectiviteit. Het is voornamelijk onduidelijk wat de gewenste infliximab-dalspiegel streefwaarde moet zijn. Tijdens adalimumab-therapie kunnen ook antistoffen worden gevormd, die leiden tot een verminderde effectiviteit van de therapie bij de ZvC.

AGA richtlijnen

Geen stellingen over TDM en farmacogenetica bij thiopurines en biologicals.

Thiopurines

Therapeutic drug monitoring (TDM) heeft zijn waarde bewezen bij het vergroten van effectiviteit en verminderen van toxiciteit bij vele geneesmiddelen, zoals antibiotica (gentamicine), anti-epileptica (fenytoïne), cardiaca (digoxine) en immunosuppressiva (cyclosporine). In de jaren negentig werden diverse analysemethoden ontwikkeld voor het kwantificeren van actieve metabolieten van thiopurines, de 6-thioguaninenucleotiden (6-TGN) en de 6-methylmercaptipurinemetabolieten (6-MMPR) (Lennard L, 1992; Dervieux T, 1998; Erdmann G, 1990). Vervolgens zijn talloze studies uitgevoerd waarbij thiopurinemetabolietspiegels werden gemeten (Cuffari C, 1996; Dubinsky M, 2000; Cuffari C, 2001; Achkar J, 2004; Hindorf U, 2004; Dubinsky M, 2002; Belaiche J, 2001; Lowry P, 2001; Gupta P, 2001; Goldenberg B, 2004).

Tot op heden wordt er gediscussieerd over het nut van TDM bij het optimaliseren van farmacotherapie met een thiopurine bij IBD-patiënten, omdat er tegenstrijdige gegevens zijn gepubliceerd (Sandborn W, 1997; Cohen R, 2002). In een farmacokinetische studie met IBD-patiënten werd een grote interindividuele variabiliteit in 6-TGN en 6-MMPR-spiegels aangetoond. Dosering in mg/kg correleerde niet met 6-TGN noch 6-MMPR-concentraties (Derijks L, 2004). Het gebruik van standaarddoseringen in mg/kg/dag, zoals tot op heden

gebruikelijk, wordt niet door deze data onderbouwd, omdat dit leidt tot onvoorspelbare metabolietspiegels. Te hoge of te lage metabolietspiegels kunnen tot geneesmiddeltoxiciteit of therapiefalen leiden (Dubinsky M, 2000; Derijks L, 2004).

In een van de eerste klinische studies waarbij thiopurinemetaboliëten werden bepaald, werd een correlatie aangetoond tussen enerzijds 6-TGN spiegels en klinische effectiviteit en anderzijds 6-MMPR-spiegels en toxiciteit (Cuffari C, 1996). In een daaropvolgende studie werden streefwaarden voorgesteld, waarbij de kans op een therapeutische respons toenam met 6-TGN-spiegels boven de 235 picomol/8x10⁸ RBC en hepatotoxiciteit toenam met 6-MMPR-spiegels boven de 5700 picomol/8x10⁸ RBC. In een subpopulatie met leukopenie werd een gemiddelde 6-TGN spiegel van 490 picomol/8x10⁸ RBC gemeten (Dubinsky M, 2000).

Extreem hoge 6-MMPR-spiegels kunnen eveneens leukopenie veroorzaken. In een case-report werd een patiënt met een ernstige pancytopenie zeven weken na het starten met mercaptopurine beschreven, waarbij een extreem hoge 6-MMPR-spiegel van 57000 picomol/8x10⁸ RBC werd gemeten, terwijl de 6-TGN-spiegel slechts 126 picomol/8x10⁸ RBC was (Gilissen L, 2004). Bij deze zogenaamde ultramethyleerders kan gebruik worden gemaakt van de, in potentie gevaarlijke, interactie tussen thiopurines en allopurinol, waarbij de 6-MMPR/6-TGN-ratio fors toeneemt (> 20). Een groot deel van deze *nonresponders* kon succesvol worden behandeld met een combinatie van allopurinol 100mg eenmaal daags gecombineerd met laag gedoseerde thiopurines (25-33% reguliere dosis) gevolgd door intensieve metabolietspiegelmetingen en reguliere bloedcontroles (Hoentjen F, 2013; Smith, 2012; Sparrow M, 2007).

Therapieontrouw is een ander probleem dat dikwijls wordt gezien bij chronische patiëntpopulaties in zijn algemeenheid en bij IBD in het bijzonder. Bij IBD-patiënten, die behandeld worden met thiopurines, zal therapieontrouw leiden tot suboptimale metabolietspiegels en een verhoogde kans op ziekte-opvlamming. TDM is de enige betrouwbare methode om dit te ontdekken (Gilissen L, 2012).

Mogelijke verklaringen voor gemeten *steady-state* thiopurinemetaboliëtspiegels bij IBD-patiënten zijn opgesomd in tabel 3.1.

Een andere strategie die de farmacotherapie met thiopurines potentieel kan verbeteren is het genotyperen (of fenotyperen) van cruciale enzymen in het metabolisme van thiopurines, zoals thiopurine S-methyltransferase (TPMT) en inosine-triphosphate-pyrophosphatase (ITPA).

Patiënten met één of twee TPMT-mutant allelen hebben een gereduceerde enzymactiviteit, hetgeen leidt tot verhoogde 6-TGN spiegels met een verhoogde kans op myelotoxiciteit tot gevolg (Ansari A, 2002; Black A, 1998; Lennard L, 2002). Echter, het regulier toepassen van TPMT genotyperen, het exacte moment wanneer dit te doen en de klinische gevolgen blijven onderwerp van discussie. TPMT genotyperen heeft een voorspellende waarde voor het ontstaan van vroege leukopenie bij thiopurine-naïeve patiënten en kan, mits gevolgd door een dosisadvies op maat, het aantal leukopenieën (leukocyten < 3,0 x 10⁹/l) bij heterozygoot-mutanten tienvoudig reduceren (TOPIC-trial, ECCO-abstract 2014). De meerwaarde is echter beperkt bij patiënten die reeds enige tijd worden behandeld met thiopurines (Lennard L, 2002; Louis E, 2003; Colombel JF, 2000).

Tabel 3.1. Mogelijke toepassingen van metabolietenmetingen bij IBD-patiënten behandeld met azathioprine of mercaptopurine (dus niet tioguanine)

	6-TGN level (in pmol/8x10 ⁸ RBC)		6-MMPR level (in pmol/ 8x10 ⁸ RBC)	6-MMPR/6-TGN ratio	
Method to assess metabolites	Lennard	<i>Dervieux</i>	Lennard = Dervieux	Lennard	<i>Dervieux*</i>
therapeutic target achieved	250-500	600-1200	<5700	5-25	2-10
non-compliance	<<250	<<600	<<5700	5-25	2-10
under-dosing	<250	<600	<5700	5-25	2-10
potential myelotoxicity (absent TPMT activity)	>>500	>>1200	<<5700	0	0
possible myelotoxicity (low TPMT activity)	>500	>1200	<5700	0	0
possible hepatotoxicity (high TPMT activity)	<250- 500	<600- 1200	>5700	30-100	12-50
potential myelotoxicity (very high TPMT activity)	<<250	<<600	>>5700	>100	>50

6-TGN, 6-thioguaninenucleotides; 6-MMPR, 6-methylmercaptopurine ribonucleotides; pmol, picomoles; RBC, red blood cell; TPMT, thiopurine S-methyl transferase *= berekend (niet gestaafd door literatuur).

NB. Voor tioguanine en haar metabolieten gelden andere waarden en afkappunten (zie bijlage 3.1 Tioguanine).

De rol van de het enzym ITPA bij het ontwikkelen van thiopurine-toxiciteit is onduidelijk en lijkt voor de klinische praktijk van geen belang (van Asseldonk D, 2009).

In het laatste decennium zijn er diverse studies uitgevoerd waarbij geïndividualiseerde therapie, dat wil zeggen een combinatie van TPMT geno- of fenotyperen met of zonder TDM van thiopurinemetabolieten, werd vergeleken met het doseren op lichaamsgewicht. Ook hierbij zijn de resultaten niet eenduidig te noemen (Reinshagen M, 2007; González-Lama Y, 2011; Dassopoulos T, 2014).

De klinische uitkomsten verbeterden bij 87% van een retrospectief onderzochte IBD-populatie die volgens een thiopurinemetaboliet-gestuurd algoritme werd behandeld (Haines M, 2011). In een prospectieve studie werd 40% klinische remissie bereikt in de geïndividualiseerde groep versus 16% in de op lichaamsgewicht gedoseerde groep, hetgeen pleitte voor geïndividualiseerde therapie. Deze studie bereikte echter geen statistische significantie, omdat deze vanwege inclusieproblemen voortijdig werd afgebroken (Dassopoulos T, 2014).

Daar tegenover staan verscheidene studies waarbij geen meerwaarde werd aangetoond voor geïndividualiseerde therapie. In een studie met 57 patiënten met actieve ZvC werd geen verschil aangetoond in remissiepercentages en toxiciteit (Reinshagen M, 2007). Bij een soortgelijke studie bij 113 IBD-patiënten kon eveneens geen verschil worden aangetoond tussen beide groepen (González-Lama Y, 2011).

Biologicals

Concentraties van infliximab of adalimumab alsook antistoffen tegen beide biologicals kunnen bepaald worden in het bloed, waarbij de verschillende testkarakteristieken assay-afhankelijk zijn (Vande Castele N, 2012). Antistofvorming in het bijzonder tegen infliximab en in mindere mate tegen adalimumab komt frequent voor. Hoewel de plaats van bepaling van dalspiegels en antistoffen tegen infliximab of adalimumab in de dagelijkse praktijk nog niet geheel gedefinieerd is, lijkt TDM van belang te zijn ter optimalisatie van therapie.

De aanwezigheid van antilichamen tegen infliximab (ATI) is geassocieerd met kortere duur van klinische respons en verhoogde kans op acute infusiereacties (Baert F, 2003; O'Meara S, 2014). Een recente meta-analyse (Nanda K, 2013) onderstreept dat de aanwezigheid van ATI geassocieerd is met een hogere kans op verlies van respons (ongeveer 3 maal verhoogd) in vergelijking met afwezigheid van ATI. Daarnaast beschrijven verschillende studies dat een hogere ATI geassocieerd is met een hogere kans op therapeutisch falen van IFX dan bij lage concentratie ATI.

De ontwikkeling van ATI kan op verschillende manieren worden tegengegaan. Omwille van de relatief hoge kans op vorming van ATI (tot 70%) bij episodische toediening van infliximab wordt deze infusiestrategie als obsoleet beschouwd. Aangezien antistofvorming voornamelijk bij de eerste infusies wordt gezien, onderdrukt intraveneuze toediening van hydrocortison bij het inductieschema met infliximab antistofvorming effectief (Farrell R, 2003). Het verder routinematig toedienen van hydrocortison bij de vervolgoedieningen van infliximab lijkt van beperkte waarde, tenzij het interval met vorige toediening meer dan twaalf weken (een zogenaamde '*drug holiday*') bedraagt (van Assche G, 2008). Hoewel initieel een

combinatietherapie met een immunosuppressivum gedurende de eerste zes maanden van infliximabtoediening mogelijk als afdoende werd beschouwd, wijzen recente studies op een toegevoegde waarde van langdurige combinatietherapie (Colombel J, 2010; Ungar B, 2014; Lee L, 2012). Het lijkt alsof de combinatie van infliximab en thiopurine een meerwaarde heeft boven de combinatie van infliximab en methotrexaat, in ieder geval bij ZvC (Colombel J, 2010; Feagan B, 2013).

Over adalimumab-bloedspiegels en -antistoffen is beperkt literatuur beschikbaar. Ondanks het gehumaniseerde karakter van adalimumab worden in een niet onaanzienlijk percentage (tot 8,2%) antistoffen tegen adalimumab (ATA) gevormd, waarbij de aanwezigheid van deze antistoffen geassocieerd is met lagere dalspiegels, verlies van respons en noodzaak tot eerdere dosisverhoging (Karmiris K, 2009; Bartelds G, 2011). De aanwezigheid van antistoffen tegen adalimumab is mogelijk geassocieerd met een verminderde kans op slijmvliesherstel (Roblin, 2014). De adalimumab-dalspiegels zijn hoger in patiënten die in remissie zijn in vergelijking met actieve ziekte (Roblin, 2014). Ook in de context van adalimumab toediening, tonen prospectief verzamelde data aan dat toevoeging van azathioprine zinvol is ter preventie van vorming van antistoffen tegen adalimumab (Kiss L, 2011).

Het optimaliseren van infliximab door de dosering te titreren op basis van dalspiegels (streefwaarden tussen 3 en 7 µg/mL) na aanvang van therapie lijkt te leiden tot effectievere therapie en verminderde kosten (Vande Castele N, 2013). Voorlopig zijn echter nog onvoldoende gegevens voorhanden om routinematig dalspiegels en antistoffen tijdens de behandeling te adviseren. Daarentegen heeft het bepalen van deze parameters wel een implicatie voor het verdere beleid in het geval van therapeutisch falen bij infliximab, data voor adalimumab zijn beperkt maar zijn waarschijnlijk vergelijkbaar (tabel 3.2).

Adalimumab-dalspiegels en -antistoffen zijn recent eveneens in de belangstelling gekomen. In essentie zijn hier gelijke bevindingen gerapporteerd als die bij infliximab (Karmiris K, 2009; Roblin X, 2014).

Tabel 3.2 Management op basis van TDM tijdens infliximab en adalimumab (IFX/ADA) therapie

	Antistof tegen IFX/ADA afwezig	Antistof tegen IFX/ADA aanwezig
Dalspiegel: laag/afwezig	Dosering omhoog	Wissel naar medicijn in dezelfde klasse <i>Adalimumab naar infliximab switch weinig gedocumenteerd</i>
Dalspiegel: aanwezig	Anti-TNF therapie refractair. Bij bewezen actieve inflammatie, wissel naar andere klasse van medicatie	Wissel naar andere klasse van medicatie

Bij een therapeutische dalspiegel, wordt inflammatie vermoedelijk in stand gehouden via een mechanisme niet gerelateerd aan TNF en kan worden gesproken over falen van anti-TNF. Een formele uitspraak op basis van de literatuur of het zinvol is om nog een andere anti-TNF in te zetten kan niet worden gedaan, evenwel lijken een veelvoud aan studies te suggereren dat de kans op respons klein kan worden ingeschat (Frederiksen M, 2014).

Bij een subtherapeutische dalspiegel bepaalt de aanwezigheid van antistoffen het verdere beleid. Indien geen antilichamen aanwezig, is sprake van onvoldoende beschikbaarheid van anti-TNF en dient de dosis te worden geïntensiveerd, waarbij het nog onduidelijk is of intervalverkorting dan wel dosisverdubbeling moet worden verkozen (Katz L, 2012). Indien antilichamen aanwezig zijn, is anti-TNF in onvoldoende mate beschikbaar als gevolg van immunogemedieerde farmacokinetiek tegen de ingezette biological en is een wissel naar een ander anti-TNF te verkiezen (Sandborn W, 2004). Indien de concentratie van antilichamen tegen anti-TNF laag is, kan overwogen worden de dosis van anti-TNF te verhogen (Paul S, 2013). Er zijn ook beperkte aanwijzingen dat het starten van een immunosuppressivum naast infliximab in het geval van therapiefalen bij aanwezige antistoffen kan leiden tot een vernieuwde klinische respons (Paul S, 2013; Ben-Horin S, 2013).

Conclusies uit recente literatuur

- TDM lijkt een effectieve strategie ter optimalisatie van falende thiopurine- en anti-TNF therapie.
- Thiopurine-geïnduceerde bijwerkingen kunnen deels worden verklaard op basis van het metabolisme en daarvan afgeleide bloedspiegels van metabolieten.
- Anti-TNF therapie kan gepaard gaan met antistofvorming dat de effectiviteit en verdraagzaamheid negatief beïnvloedt.
- Anti-TNF therapieën dienen, bij *step-up* strategie, te worden gegeven te worden met de intentie een onderhoudsbehandeling te starten en niet alleen een inductiebehandeling.
- Bij aanvang van anti-TNF therapie dient een strategie te worden ingezet/overwogen om antistofvorming tegen te gaan (zoals daar zijn: combinatietherapie met een immunosuppressivum of hydrocortison voor infliximabtoediening)

Overwegingen voor gebruik van TDM en farmacogenetica in de dagelijkse praktijk

Thiopurines

Het bepalen van de TPMT-status voor aanvang van thiopurines blijft punt van discussie, juist ook omdat patiënten frequent na aanvang van therapie hematologische parameters moeten laten controleren. Echter bij het bekend zijn van de TPMT-status kan afhankelijk van de

genotypering zo nodig een dosisaanpassing worden gedaan, waarbij er minder leukopenie optreedt zonder verlies van effectiviteit. De te volgen strategieën zijn als volgt: heterozygoot mutanten / intermediaire enzymactiviteit: 50 tot 75% van de standaarddosering wordt geadviseerd en bij TPMT homozygote variëte / verwaarloosbare enzymactiviteit: 5-10% van de standaarddosering.

Bij het falen van thiopurine-therapie door toxiciteit of ineffectiviteit is het bepalen van metaboliëten (6-TGN en 6-MMP) zinnig om te begrijpen waarom de voorgeschreven behandeling niet werkt. Afhankelijk van de uitkomsten kan de therapie mogelijk worden geoptimaliseerd: 1) bij extreem lage 6-TGN en 6-MMP spiegels moet worden getwijfeld aan de compliantie. Bij goede compliantie kan de dosering worden verhoogd, 2) bij adequate 6-TGN (boven 235 picomol/8x10⁸ RBC) en 6-MMP spiegels (onder 5700 picomol/8x10⁸ RBC) is de patiënt waarlijk refractair of intolerant voor thiopurine-therapie en zijn er geen werkzame optimalisatiëstrategieën voorhanden, 3) bij het optreden van myelotoxiciteit kan de 6-TGN spiegel verhoogd zijn (boven 490 picomol/8.10⁸ erythrocyten volgens Lennard, hetwelk omgerekend boven 1200 picomol/8.10⁸ erythrocyten bepaald volgens Dervieux is) dan dient de thiopurinedosering te worden verlaagd, 4) in het geval van verhoogde 6-MMP spiegels (boven 5700 picomol/8x10⁸ RBC) met relatief lage 6-TGN spiegels (ratio 6-MMP:6-TGN > 20 volgens Lennard, dus $\approx > 10$ volgens Dervieux) is het toevoegen van allopurinol (100mg per dag) gecombineerd met het verlagen van de thiopurine (25 tot 33% van de originele dosering) een werkzame optimalisatiëstrategie.

Aangaande het nut van routinematig bepalen van thiopurinemetaboliëtspiegels is vooralsnog geen eenduidig bewijs beschikbaar. Uit lopend onderzoek lijkt een mogelijke meerwaarde te bestaan (bijvoorbeeld een meting in de 8^e week na starten), daar patiënten met een aberrant thiopurinemetabolisme vroegtijdig kunnen worden herkend, waarna therapie kan worden geoptimaliseerd zodat mogelijke bijwerkingen en ineffectiviteit kunnen worden vermeden (Kreijne J, 2015).

Een geheel andere materie is TDM bij tioguanine, ook bekend als 6-thioguanine. De biochemische omzetting van thiopurinemetaboliëten in erythrocyten is anders dan die in leukocyten, waarbij tioguanine zorgt voor relatief hoge 6-TGN concentraties in de erythrocyt terwijl de concentratie in de leukocyt vergelijkbaar is met die wordt gevonden bij gebruik van 6-mercaptopurine (Lancaster et al. Cancer Chemotherapy pharmacology 2002) Er zijn geen data over klinische effectiviteit gerelateerd aan spiegels van het metabolië 6-TGN van tioguanine beschikbaar; de potentieel hepatotoxische 6-MMP worden niet gemaakt (Van Asseldonk D, 2012). Aanbevolen streefwaarden zijn derhalve een transformatie van de gegevens beschikbaar bij conventionele thiopurinederivaten. Indicaties en gebruiksadvisen voor tioguanine worden in bijlage 4.1 besproken.

Biologicals

Om antistofvorming, en dus ook kans op verminderde effectiviteit door lagere dalspiegels en infusiëreacties, tegen te gaan dient infliximab-therapie als onderhoudsbehandeling te worden gegeven gecombineerd met een immunosuppressivum. De intraveneuze toediening van hydrocortison voorafgaande aan infliximabinfusie is, in het bijzonder tijdens de inductiefase, ook te overwegen. De kans op antistofvorming tegen adalimumab (en daarmee een lagere

dalspiegel) is minder als er gelijktijdig ook een immunosuppressivum gebruikt wordt. Om de kans op succesvolle adalimumab-therapie te verhogen dient combinatietherapie overwogen te worden. In het algemeen dient elke anti-TNF therapie primair zo optimaal mogelijk te worden gegeven, daar het vaak een behandeling betreft van (jonge) patiënten met een complexer beloop van de onderliggende inflammatoire darmziekte.

Aangaande het nut van routinematig bepalen van infliximab- en adalimumabspiegels is voornamelijk geen formeel gepubliceerd bewijs. Echter op basis van de gepresenteerde data van de TAXIT-studie, die als doel had optimaal infliximab te doseren gebaseerd op dalspiegels, kan worden overwogen dit als standaardstrategie te gaan doen na aanvang van therapie (influximab dalspiegelstreefwaarden tussen 3 en 7 µg/mL).

Het wordt aangeraden dalspiegels en antistoffen te bepalen tijdens het optreden van ineffectiviteit. Op basis van deze parameters kunnen er verschillende strategieën worden toegepast bij verlies van response (tabel 3.2). Het wetenschappelijke bewijs is grotendeels gebaseerd op studies met infliximab. Het lijkt redelijk aan te nemen dat de gebruikte optimalisatiestrategieën ook opgaan voor adalimumab-therapie.

Aanbevelingen

Voor thiopurines

- Het vooraf bepalen van de TPMT genotype, gevolgd door een dosisadvies op maat, leidt tot een veiligere therapie zonder dat aan effectiviteit wordt ingeboet
- Het routinematig bepalen van thiopurinemetabolietspiegels heeft voornamelijk beperkte klinische meerwaarde
- Thiopurinemetabolietspiegels kunnen worden bepaald ter controle van de therapietrouw, bij ineffectiviteit of toxiciteit. Aan de hand van deze uitkomsten kan de therapie vaak worden geoptimaliseerd (zie “Overwegingen voor gebruik van TDM en farmacogenetica in de dagelijkse praktijk”)
- Bij thiopurine-falende patiënten, die een aberrant thiopurinemetabolisme hebben in de vorm van een overmatig hoge productie van 6-MMP ten koste van 6-TGN aanmaak, is het toevoegen van allopurinol (100mg per dag) gecombineerd met een verlaagde dosering thiopurine (25-33% van de oorspronkelijk dosering) succesvol gebleken

Voor biologicals (anti-TNF therapie)

- Het routinematig bepalen van bloedspiegels van of antistoffen tegen een biological heeft meerwaarde in een beperkt aantal klinische situaties

- Op basis van de huidige literatuur kunnen geen eenduidige streefwaarden worden gegeven voor adalimumab-bloedspiegels, lage waarden en antistofvorming heeft wel voorspellende waarde voor therapeutisch effect. Bij infliximab-therapie lijkt een dalspiegel tussen 3 en 7 µg/mL therapeutisch effectief en veilig. Van golimumab zijn geen gegevens beschikbaar.
- Bij ineffectiviteit van infliximab-therapie of adalimumab-therapie, is het nuttig de dalspiegel, eventueel in combinatie met antistoffen, te bepalen. Aan de hand van deze uitkomsten kan de therapie worden geoptimaliseerd (tabel 2)
- Antistofvorming tegen infliximab dient te worden voorkomen door bij voorkeur een niet-episodische infusie strategie aan te houden gecombineerd met onderhoudstherapie met een immunosuppressivum
- De kans op antistofvorming tegen adalimumab kan verminderd worden door het te combineren met onderhoudstherapie met een immunosuppressivum. Als regel dient daarom combinatietherapie overwogen te worden.