

VU Research Portal

Optimalisation of conventional therapies in inflammatory bowel disease

Seinen, M.L.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Seinen, M. L. (2016). *Optimalisation of conventional therapies in inflammatory bowel disease: Old wine in new bottles.* [, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting van het proefschrift;

Optimalisation of conventional therapies in IBD,

'Old wine in new bottles'

De thiopurines, azathioprine en mercaptopurine zijn eerste keus immunosuppressieve behandeling voor IBD patiënten. Beide medicijnen moeten worden omgezet in onder andere de effectieve 6-thioguanine nucleotides (6-TGN) en bijstof 6-methylmercaptopurine ribonucleotides (6-MMPR). In dit proefschrift hebben we vastgesteld dat in de dagelijkse praktijk een teleurstellend aantal IBD patiënten stopt vanwege bijwerkingen of ineffectiviteit. Een afwijkend 'skewed' metabolisme (6-MMP/6-TGN ≥ 20), is een risicofactor voor het staken van deze therapie. Verder hebben we verschillende strategieën bestudeerd om thiopurine therapie te optimaliseren. Allereerst hebben we vastgesteld dat, in IBD patiënten met een 'skewed' metabolisme, allopurinol-thiopurine combinatietherapie effectief is in het onderhouden van steroid-vrije remissie met een goed lange termijn veiligheidsprofiel. Daarnaast hebben we gekeken naar het effect van deze combinatie therapie op de activiteit van belangrijke enzymen die betrokken zijn bij het thiopurine metabolisme. Ook hebben we een cohort IBD patiënten beschreven met een 'skewed' metabolisme en levertestafwijkingen die behandeld zijn met tioguanine therapie. Tioguanine werd goed getolereerd en levertestafwijkingen verbeterde in het merendeel van de patiënten. Een derde manier van optimaliseren is het verbeteren van therapeutic drug monitoring (TDM). *In vitro* studies hebben vastgesteld dat het immunosuppressieve effect van thiopurine therapie primair gebaseerd is op het induceren van T-cel apoptose via inhibitie van Rac1. In dit proefschrift hebben we vastgesteld dat de expressie van Rac1 evenals de concentratie actief Rac1 zijn mogelijk beiden farmacodynamische biomarkers voor het therapeutische effect van thiopurine therapie.