

Actieve thiopurinemetabolieten bij pediatrische patiënten met inflammatoire darmziekten in remissie: azathioprine monotherapie versus combinatietherapie met TNF- α -blokkers

S.A. Brouwer^{a*}, N. Bevers^b, P.R. Rosias^b,
A.A. van Bodegraven^c, N.W. Boone^a en D.R. Wong^a

^a Afdeling Klinische Farmacie, Farmacologie en Toxicologie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen/Sittard-Geleen.

^b Afdeling Kindergeneeskunde, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen/Sittard-Geleen.

^c Afdeling Gastro-enterologie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen/Sittard-Geleen.

* Correspondentie: s.brouwer@pharmalead.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Brouwer SA, Bevers N, Rosias PR, van Bodegraven AA, Boone NW, Wong DR. Actieve thiopurinemetabolieten bij pediatrische patiënten met inflammatoire darmziekten in remissie: azathioprine monotherapie versus combinatietherapie met TNF- α -blokkers. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2021;6:a1744.

KERNPUNTEN

- Pediatrische patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD) die worden behandeld met de combinatie azathioprine + een TNF- α -blokker hebben in deze studie vergelijkbare 6-TGN-spiegels in vergelijking met patiënten met monotherapie azathioprine.
- Pediatrische IBD-patiënten die worden behandeld met de combinatie azathioprine + een TNF- α -blokker hebben in deze studie ook vergelijkbare 6-MMPR-spiegels in vergelijking met patiënten met monotherapie azathioprine.
- Een grotere prospectieve studie zal meer inzicht geven of subtherapeutische 6-TGN-spiegels voldoende zijn om klinische remissie te bereiken bij pediatrische IBD-patiënten die worden behandeld met azathioprine in combinatie met een TNF- α -blokker.

ABSTRACT

Active thiopurine metabolites in paediatric inflammatory bowel disease patients in remission: monotherapy azathioprine versus TNF- α inhibitor combination therapy

Objective

To compare the concentration of the active metabolites of azathioprine (AZA), 6-thioguanine nucleotides (6-TGN) and 6-methylmercaptopurine ribonucleotides (6-MMPR), in paediatric patients with quiescent inflammatory bowel disease (IBD) on AZA monotherapy and AZA in combination with anti-tumour necrosis factor (TNF) therapy (i.e. infliximab [IFX] or adalimumab [ADA]).

Design and methods

In this exploratory retrospective observational study we extracted the medical records of paediatric IBD patients treated with AZA, IFX or ADA between January 1st 2009 and December 31st 2019 in Zuyderland Medical Centre, Heerlen/Sittard-Geleen, the Netherlands. 6-TGN levels were compared between patients on AZA monotherapy and combination therapy. In the combination therapy group, the correlation between 6-TGN levels and anti-TNF- α trough levels was evaluated.

Results

Thirty-six paediatric patients with IBD were included (12 patients on combination therapy and 24 patients on AZA monotherapy). The mean 6-TGN level was 298 pmol/8*10⁸ red blood cells (RBC) in the combination therapy group and 360 pmol/8*10⁸ RBC in the AZA monotherapy group (P = 0.122). From the 12 patients on combination therapy, 9 IFX trough levels were available. There was no correlation between 6-TGN level and IFX trough level. In 5 out of 9 patients (55%) an IFX trough level of < 3 mg/L was found (mean 3.3 mg/L; standard deviation 1.6).

Conclusion

In this study, the 6-TGN and 6-MMPR levels in paediatric IBD patients treated with AZA in combination with IFX or ADA were comparable with those of patients on AZA monotherapy. Further (prospective) research in a larger paediatric patient population is needed to evaluate whether relatively low 6-TGN levels could be sufficient to maintain long term clinical remission in patients on azathioprine and anti-TNF combination therapy.

INLEIDING

Inflammatoire darmziekten (IBD) is de verzamelnaam voor chronische ontstekingen van het maagdarmkanaal. Hieronder vallen de ziekte van Crohn (CD), colitis ulcerosa (UC) en niet-classificeerbare IBD (IBDU). Deze komen niet alleen bij volwassenen voor, maar ook bij kinderen. Het aantal pediatrische patiënten met IBD neemt toe en het betreft vaak een uitgebreid ziektebeeld met hoge medicatiebehoefte en chirurgische behandeling als therapie [1-3].

De behandeldoelen bij deze patiënten zijn het verlichten van klachten door induceren en behouden van remissie, het optimaliseren van groei en ontwikkeling en het minimaliseren van geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen [3]. Azathioprine (AZA), een immunosuppressief werkende thiopurine, wordt bij kinderen met matig tot ernstig IBD ingezet als onderhoudsbehandeling om deze doelen te behalen. Behandeling met een thiopurine kan bij onvoldoende effect gecombineerd worden met een tumor necrose factor-alfa (TNF- α)-blokker, zoals infliximab (IFX) of adalimumab (ADA). Enerzijds om klinische remissie te bereiken dan wel te handhaven en anderzijds om antistofvorming tegen TNF- α -blokkers te voorkomen [2,3].

Het immunosuppressieve effect van AZA wordt toegeschreven aan de actieve metabolieten 6-thioguaninenucleotiden (6-TGN), die in staat zijn het cellulaire inflammatiecheckpoint RAC1 te inhiberen. Een 6-TGN-spiegel $> 235 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ rode bloedcellen (RBC) is geassocieerd met een immunosuppressief effect [4-6], terwijl spiegels $> 500 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ RBC geassocieerd zijn met het optreden van myelotoxiciteit [5-8]. Patiënten die behandeld worden met AZA hebben tevens kans op hepatotoxiciteit die gerelateerd is aan 6-methylmercaptipurineribonucleotiden (6-MMPR). 6-MMPR-spiegels $> 5700 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ RBC zijn geassocieerd met hepatotoxiciteit en falen van de behandeling [5-8]. Behandeling met immunosuppressieve thiopurines is tevens geassocieerd met een verhoogd risico op (opportunistische) infecties [9] en maligniteiten [10-12].

Therapeutic drug monitoring (TDM) van 6-TGN en 6-MMPR kan nuttig zijn bij het optimaliseren van de behandeling met AZA bij pediatrische patiënten met IBD, vooral bij het monitoren van therapietrouw en voorspellen of verklaren van toxiciteit [2,3,13].

Bij volwassenen is combinatie van AZA met IFX supe-

rieur ten opzichte van AZA monotherapie met betrekking tot het behalen van remissie [14-16]. Ook bij pediatrische patiënten zijn er aanwijzingen dat combinatie van AZA met een TNF- α -blokker meerwaarde heeft [17,18].

Uit de studie van Van Hove e.a. is gebleken dat 68% van de pediatrische IBD-patiënten die worden behandeld met aminosalicylaten, steroïden, thiopurines of methotrexaat binnen een periode van 5 jaar ofwel behandeling met een biological, ofwel een operatie nodig heeft [19]. Er zijn studies bij volwassenen die de synergie van TNF- α -blokkers met thiopurines beschrijven [20,21]. Bij volwassen IBD-patiënten vonden Yarur e.a. een correlatie tussen 6-TGN-spiegels en IFX-dalspiegels [22]. 6-TGN-spiegels $> 125 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ RBC werden geassocieerd met therapeutische IFX-dalspiegels en het onderdrukken van antistofvorming [22]. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat een hogere 6-TGN-spiegel antistofvorming onderdrukt, waardoor een verhoogde klaring van IFX wordt voorkomen.

De optimale 6-TGN-spiegel bij een combinatietherapie van een thiopurine met een TNF- α -blokker bij pediatrische IBD-patiënten is thans onbekend. Indien de behandeldoelen kunnen worden bereikt met lagere 6-TGN-spiegels, zou het risico op (ernstige) infectie en myelotoxiciteit op korte termijn en het maligniteitsrisico op langere termijn lager kunnen zijn. Voor pediatrische patiënten met IBD kan dit van groot belang zijn, gezien het chronische karakter van de ontstekingsziekte die meestal levenslange immunosuppressieve behandeling vereist.

Het primaire doel van deze retrospectieve observationele studie was het vergelijken van de actieve 6-TGN-spiegel bij pediatrische IBD-patiënten in klinische remissie met AZA monotherapie en patiënten met AZA in combinatie met een TNF- α -blokker (IFX of ADA). Een secundair doel was evaluatie van een associatie tussen 6-TGN-spiegels en IFX- of ADA-dalspiegels in de patiëntengroep met combinatietherapie.

METHODEN

In dit onderzoek werden pediatrische patiënten met CD of UC in remissie geïnccludeerd. 6-TGN-spiegels van patiënten met AZA monotherapie werden vergeleken met 6-TGN-spiegels van patiënten met combinatietherapie. De geneesmiddelspiegels en -dosering, behandelduur,

TABEL 1 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN

		azathioprine + infliximab of adalimumab combinatietherapie	azathioprine onotherapie	P-waarde
patiënten (n)		12	24	
geslacht	man	8 (67%)	11 (46%)	0,238
	vrouw	4 (33%)	13 (54%)	
leeftijd in jaren (spreiding; SD)		15,1 (9,9-17,9; 2,6)	14,4 (7,8-17,6; 2,5)	0,504
lengte (cm, SD)		160 (18)	165 (14)	0,355
gewicht (kg, SD)		54 (24)	56 (13)	0,769
BMI (kg/m ² , SD)		19,9 (5,2)	20,2 (2,6)	0,851
dosering AZA in mg/kg (spreiding; SD)		1,9 (1,1-2,6; 0,5)	1,8 (0,5-2,9; 0,5)	0,686
ziekteduur in jaren (spreiding; SD)		2,1 (0,3-9,3; 2,4)	1,0 (0,2-4,5; 1,1)	0,142
leeftijd bij diagnose in jaren (spreiding; SD)		12,9 (9,7-17,3; 2,9)	13,4 (7,7-17,3; 2,8)	0,606
infliximab (n)		11		
adalimumab (n)		1		
totale behandelduur (maanden; SD)		18 (15)	11 (13)	n.v.t.
ziekte van Crohn (n)		11	18	
locatie ontsteking (% patiënten)	<i>bovenste deel maagdarmkanaal</i>	-	11	
	<i>ileum</i>	18	17	
	<i>colon</i>	-	22	
	<i>ileum + colon</i>	82	44	
ontsteking (% patiënten)	<i>niet vernauwend of doordringend</i>	55	61	
	<i>vernauwend</i>	18	22	
	<i>penetrerend</i>	9	11	
	<i>perianaal</i>	46	11	
groeivertraging (% patiënten)		55	39	
colitis ulcerosa (n)		1	6	
locatie ontsteking (% patiënten)	<i>ulceratieve proctitis</i>	-	17	
	<i>ulceratieve colitis links</i>	100	17	
	<i>uitgebreide colitis</i>	-	17	
	<i>pancolitis</i>	-	50	
ernst (% patiënten)	<i>niet ernstig</i>	100	50	
	<i>ernstig (PUCAI > 65)</i>	-	50	
groeivertraging (% patiënten)		-	67	

SD: standaarddeviatie, BMI: *body mass index*, AZA: azathioprine, PUCAI: *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*.

demografische gegevens, lichaamsgewicht en ziekte-activiteit werden retrospectief verzameld uit de patiëntdossiers. Om de ziekteactiviteit te beoordelen op het moment van spiegelbepaling, werden de *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) [23] en de *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) [24] door de onderzoekers vastgesteld en werd gekeken naar defecatiefrequentie, ontlastingsconsistentie (*Bristol Stool Form Scale*), fecaal calprotectine en hematologische en biochemische parameters.

De primaire eindpunten van dit onderzoek waren eventuele verschillen tussen de 6-TGN- en 6-MMPR-

concentraties tussen beide patiëntengroepen. Het secundaire eindpunt was een eventuele correlatie tussen de 6-TGN-concentratie en IFX-dalspiegels in de patiëntengroep die werd behandeld met azathioprine en anti-TNF-therapie.

PATIËNTEN

Inclusiecriteria waren:

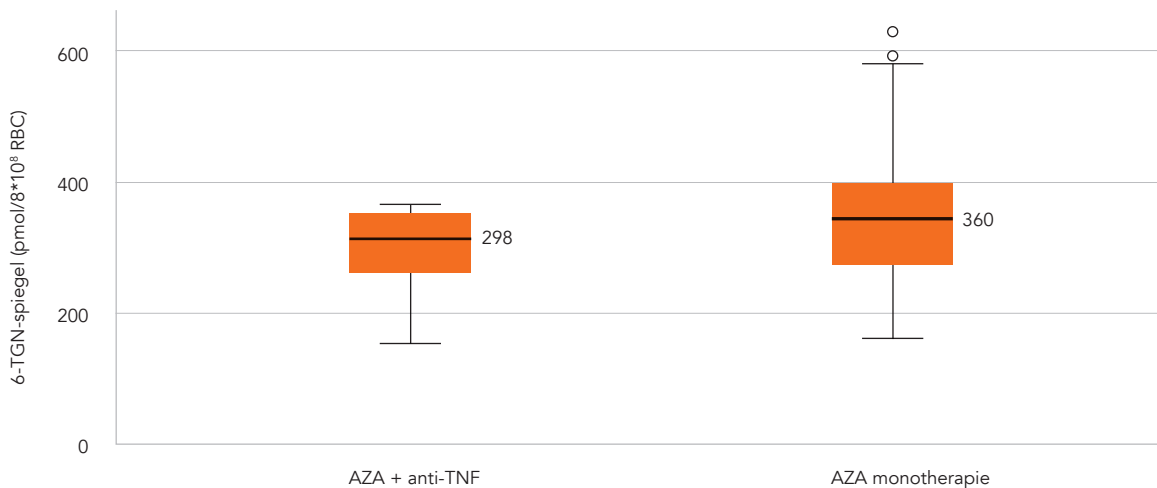
- IBD-patiënten jonger dan 18 jaar;
- behandeling tussen 1 januari 2009 en 31 december 2019 in het Zuyderland MC met AZA, met en zonder gebruik van IFX of ADA;

TABEL 2 PUCAI, PCDAI, HEMATOLOGISCHE EN BIOCHEMISCHE PARAMETERS IN PEDIATRISCHE PATIËNTEN MET IBD

	azathioprine + infliximab combinatietherapie (n = 12)	azathioprine monotherapie (n = 24)	
	gemiddelde (SD)	gemiddelde (SD)	P-waarde
PUCAI	0,0	0,7 (1,9)	n.v.t.
PCDAI	2,5 (3,2)	2,8 (3,3)	0,582
<i>Bristol Stool Form Scale</i>	3,5 (1)	3,8 (0,4)	0,477
defecatiefrequentie / week	7,7 (3,3)	8,2 (3,2)	0,728
alkalisch fosfatase (U/L)	165 (72)	189 (88)	0,448
γ-GT (U/L)	15,6 (6,5)	48,6 (93,3)	0,179
ALAT (U/L)	18 (7)	17 (12)	0,860
ASAT (U/L)	26 (8)	25 (14)	0,803
albumine (g/L)	42,9 (3,1)	42,5 (9,4)	0,891
CRP (mg/L)	3,2 (5,6)	7,3 (12,9)	0,229
bezinking (mm/u)	11,6 (10,5)	16,5 (13,1)	0,276
hemoglobine (mmol/L)	8,2 (1,1)	7,8 (1)	0,178
MCV (fl)	84 (5)	87 (5)	0,159
leukocyten (*10 ⁹ /L)	5,6 (1,4)	6,3 (1,9)	0,255
trombocyten (*10 ⁹ /L)	311 (108)	317 (61)	0,860
neutrofielen (*10 ⁹ /L)	3 (1,2)	4 (1,7)	0,088
fecaal calprotectine (mg/kg)	405 (594)	425 (647)	0,939

PUCAI: *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PCDAI: *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, IBD: inflammatoire darmziekten, SD: standaarddeviatie, γ-GT: gamma-glutamyltranspeptidase, ALAT: alanineaminotransferase; ASAT: aspartaataminotransferase; CRP: C-reactief proteïne, MCV: *mean corpuscular volume*.

FIGUUR 1 6-THIOGUANINENUCLEOTIDEN (6-TGN)-SPIEGELS BIJ PEDIATRISCHE PATIËNTEN MET INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN MET MONOTHERAPIE AZATHIOPRINE (N = 12) EN COMBINATIETHERAPIE AZATHIOPRINE MET INFLIXIMAB OF ADALIMUMAB (N = 24; P = 0,122)



6-TGN: 6-thioguaninenucleotiden, RBC: rode bloedcellen, AZA: azathioprine, TNF: tumornecrosefactor.

- CD of UC in klinische remissie (PUCAI of PCDAI < 10) op het moment van spiegelp bepaling;
- 6-TGN- en 6-MMPR-spiegels minimaal 4 weken na de laatste dosiswijziging van AZA afgenomen (steady state).

IFX- en ADA-dalspiegels werden in de analyse meegenomen indien deze in een periode van drie maanden ten opzichte van de afnamedatum van de 6-TGN-spiegel vielen.

Exclusiecriteria waren verdenking van therapieontrouw gebaseerd op notities van de behandelend arts in het patiëntendossier, dan wel zeer lage of niet aantoonbare 6-TGN- en 6-MMPR-spiegels (dat wil zeggen 6-TGN < 150 pmol/8*10⁸ RBC en 6-MMPR < 900 pmol/8*10⁸ RBC) en gelijktijdig gebruik van allopurinol, methotrexaat, mycofenolzuur, ciclosporine of prednisolon (> 1 mg/kg/dag of equivalent corticosteroid).

De Medisch Ethische ToetsingsCommissie van het Zuyderland en Zuyd Hogeschool (METC Z) beoordeelde de studie als niet-WMO-plichtig en verleende toestemming voor de uitvoering van de studie.

STATISTISCHE ANALYSE

Aangenomen werd dat het aantal patiënten behandeld met combinatietherapie aanzienlijk lager was dan het aantal patiënten behandeld met monotherapie, omdat over het algemeen monotherapie wordt nagestreefd. Het aantal patiënten met combinatietherapie was in deze studie de beperkende factor. Om voldoende statistische bewijskracht te bereiken, werd het dubbele aantal patiënten geïnccludeerd in de monotherapiegroep ten opzichte van de combinatietherapiegroep. Op basis van een powerberekening, berekend met een 6-TGN concentratieverschil van 75 pmol/8*10⁸ RBC, beschouwd als klinisch relevant, en een standaarddeviatie van 62,5 pmol/8*10⁸ RBC, was het streven om 15 patiënten met combinatietherapie en 30 patiënten op monotherapie te includeren.

De resultaten zijn uitgedrukt als gemiddelde met standaarddeviatie (SD). Numerieke variabelen zijn geanalyseerd met een onafhankelijke t-test. Continue variabelen werden geanalyseerd met behulp van een chi-kwadraattoets. Een P-waarde van < 0,05 werd beschouwd als

statistisch significant. SPSS voor Windows (versie 21.0) is gebruikt voor de statistische analyse.

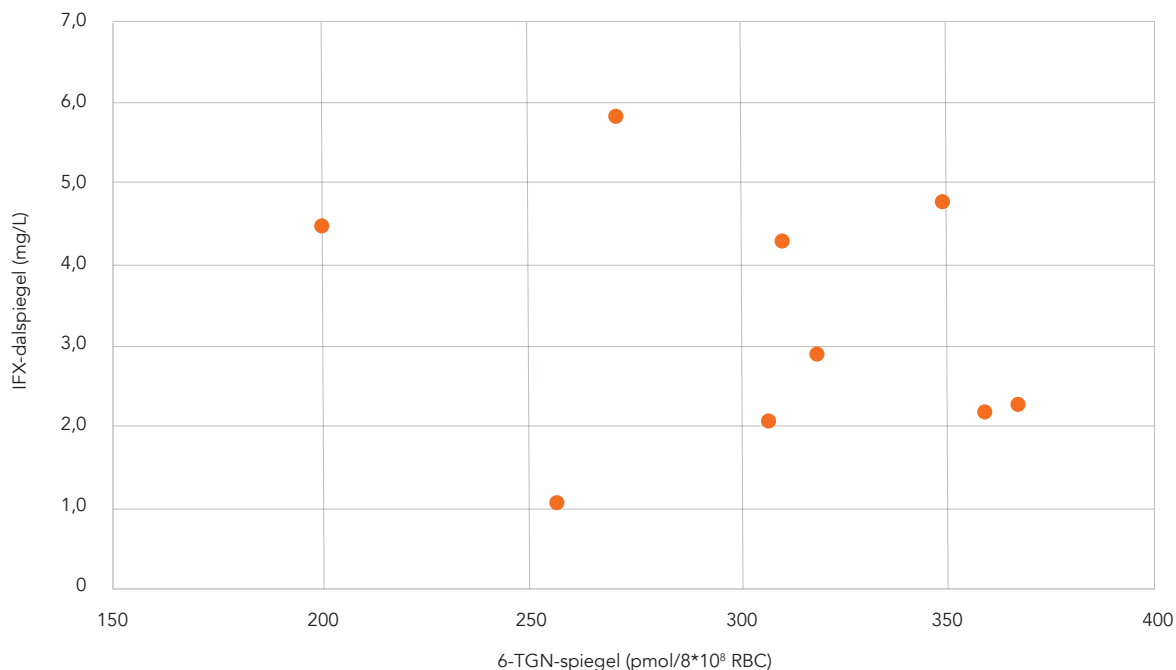
RESULTATEN

In totaal werden 36 patiënten geïncludeerd; 12 patiënten in de combinatietherapiegroep en 24 patiënten in de monotherapiegroep. Patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in tabel 1. Het merendeel van de patiënten die combinatietherapie kreeg, had de ziekte van Crohn (n = 11; n = 1 CU) en het merendeel werd met IFX behandeld (n = 11; n = 1 ADA). Er werden geen verschillen gevonden in ziekteactiviteit tussen beide groepen (zie tabel 2). De gemiddelde 6-TGN-spiegel was in de combinatietherapiegroep 298 pmol/8*10⁸ RBC en in de monotherapiegroep 360 pmol/8*10⁸ RBC (P = 0,122, figuur 1). De

gemiddelde 6-MMPR-spiegel was in de combinatietherapiegroep 867 pmol/8*10⁸ RBC en in de monotherapiegroep 1238 pmol/8*10⁸ RBC (P = 0,307). De gemiddelde dosering AZA was 1,9 mg/kg in de combinatietherapiegroep en 1,8 mg/kg in de monotherapiegroep (P = 0,686). IFX-dalspiegels werden telkens op dezelfde dag afgenomen als de 6-TGN-spiegels. Bij 2 patiënten was geen IFX-dalspiegel bekend. De gemiddelde IFX-dalspiegel in de combinatietherapiegroep was 3,3 mg/L (n = 9; SD 1,6). Bij 5 van de 9 patiënten (55%) werd een IFX-dalspiegel van < 3 mg/L gemeten.

De gemiddelde dosering IFX was 5,9 mg/kg (SD 1,6) bij een doseerfrequentie van gemiddeld eenmaal per 7,3 weken (SD 1,3). De patiënten werden gemiddeld 7,8 maanden (SD 9,4) behandeld met combinatietherapie op het moment van spiegelafname.

FIGUUR 2 INFLIXIMAB-DALSPIEGELS EN 6-THIOGUANINENUCLEOTIDEN (6-TGN)-SPIEGELS BIJ PEDIATRISCHE PATIËNTEN MET INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN MET COMBINATIETHERAPIE AZATHIOPRINE EN INFLIXIMAB (N = 9)



IFX: infliximab, 6-TGN: 6-thioguaninenucleotiden, RBC: rode bloedcellen.

In figuur 2 zijn 6-TGN-spiegels van patiënten in de combinatietherapiegroep uitgezet tegen de anti-TNF-dalspiegels. Er was geen correlatie waarneembaar tussen de 6-TGN-spiegels en IFX-dalspiegels.

BESCHOUWING

In deze studie werd bij pediatrische IBD-patiënten met AZA monotherapie geen relevant verschil in 6-TGN-spiegels en 6-MMPR-spiegels gezien ten opzichte van patiënten die werden behandeld met combinatietherapie AZA met IFX of ADA, bij een vergelijkbare dosering AZA (in mg/kg lichaamsgewicht). In deze studie werd daarnaast geen correlatie gevonden tussen 6-TGN-spiegels en IFX-dalspiegels in de groep met combinatietherapie.

Yarur e.a. beschreven een correlatie tussen 6-TGN-spiegels en IFX-dalspiegels en stelden vast dat 6-TGN-spiegels van 125 pmol/8x10⁸ RBC of hoger werden geassocieerd met therapeutische IFX-dalspiegels [22]. In onze studie lijkt de gemiddelde 6-TGN-spiegel in de combinatietherapiegroep lager te zijn (298 pmol/8*10⁸ RBC) dan in de monotherapiegroep (360 pmol/8*10⁸ RBC). Dit verschil was echter niet statistisch significant, en in onze ogen ook niet klinisch relevant.

In beide groepen ligt de gemiddelde 6-TGN-concentratie ruim boven de therapeutische drempelwaarde van 235 pmol/8*10⁸ RBC. Dit was in de studie van Yarur e.a. niet het geval. In ons centrum wordt de AZA dosering bij pediatrische IBD-patiënten geoptimaliseerd op basis van TDM. In de studie van Yarur e.a. was de 6-TGN-spiegelbepaling onderdeel van de cross-sectionele opzet. Dit verklaart mogelijk dat in onze studiepopulatie de spreiding in 6-TGN-spiegels daarom minder groot is en dat de concentraties hoofdzakelijk in het therapeutische gebied liggen. Desondanks is het mogelijk dat lagere (subtherapeutische) 6-TGN-spiegels toch voldoende zijn om klinische remissie te bereiken bij pediatrische IBD-patiënten met een onderhoudsbehandeling van AZA in combinatie met anti-TNF-therapie. Dit zal uit een grotere prospectieve studie moeten blijken. De geringe variatie in de 6-TGN-spiegels in dit pediatrisch onderzoek kan een mogelijke verklaring zijn voor de afwezigheid van de associatie tussen 6-TGN-concentraties met de IFX-spiegels.

Bij volwassenen wordt een therapeutisch venster van 3-7 mg/L voor IFX-dalspiegels beschreven, hoewel door grote interindividuele verschillen de exacte streefwaar-

den nog niet definitief zijn vastgesteld [25]. De gemiddelde IFX-dalspiegel in de combinatietherapiegroep was 3,3 mg/L en dus relatief laag. Bij pediatrische patiënten zijn minimale dalspiegels van zowel 1,6 mg/L [26] als 5 mg/L [27] genoemd bij IFX monotherapie. Opvallend is dat in deze studie bij meer dan de helft van de patiënten een spiegel < 3 mg/L is gemeten, wat suggereert dat een dalspiegel > 1 mg/L al voldoende is voor het bereiken van klinische remissie, in ieder geval voor combinatietherapie. Toekomstig onderzoek zal meer inzicht kunnen geven in minimale IFX-dalspiegel bij pediatrische patiënten met IBD bij combinatietherapie met AZA.

Naar ons weten is dit de eerste studie naar de relatie tussen 6-TGN-spiegels en IFX- of ADA-spiegels bij pediatrische patiënten met IBD. Onze studie heeft echter een aantal beperkingen. Ten eerste, de retrospectieve opzet. Ten tweede is het beoogde aantal patiënten niet gehaald, waardoor deze studie mogelijk onvoldoende bewijskracht heeft om een statistisch significant verschil aan te tonen. Daarnaast zijn de PUCAI en PCDAI retrospectief herleid op basis van de gegevens in het patiëntendossier, wat mogelijk een onvolledig beeld geeft van de ziekteactiviteit. Ondanks dat niet alle parameters ten behoeve van de PUCAI en PCDAI te herleiden waren, is er geen twijfel over de klinische remissie van de patiënten, aangezien klinische remissie door de behandelend arts in alle gevallen duidelijk werd benoemd in het patiëntendossier.

In onze patiëntenpopulatie was het aantal patiënten in de combinatiegroep met CU en het aantal patiënten behandeld met ADA zeer beperkt. Hierdoor is het niet mogelijk een uitspraak te doen of een verschil in type IBD of TNF- α -blokker invloed had op de resultaten.

CONCLUSIE

Bij pediatrische IBD-patiënten die behandeld werden met AZA in combinatie met IFX of ADA werd geen relevant verschil in 6-TGN-spiegels en 6-MMPR-spiegels gezien ten opzichte van AZA monotherapie. Een prospectieve studie zal nodig zijn om nader te onderzoeken of bij combinatietherapie met een TNF- α -blokker klinische remissie kan worden bereikt en onderhouden bij lagere 6-TGN-spiegels ten opzichte van AZA monotherapie. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.