

Mogelijk nieuw middel bij colitis ulcerosa en ziekte van Crohn

# Offensief tegen opvlammingen

Al meer dan tien patiënten van het Maasstad Ziekenhuis met een chronische inflammatoire darmziekte doen mee aan een onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van tabletten tioguanine. Zijn deze mensen met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn erbij gebaat?

“W e zouden graag een geneesmiddel toevoegen aan het arsenaal van medicamenteuze opties bij deze aandoeningen. Want hoe breder het aanbod, hoe groter de kans op een geschikt medicijn voor de desbetreffende patiënt en een zo goed mogelijke levenskwaliteit. Ons behandel­doel is bij iedere patiënt de ziekte ‘zo rustig mogelijk’ te houden, met een minimum aan opvlammingen en zo weinig mogelijk complicaties.”

Dat vertelt Frederieke de Bruijne, Physician Assistant van de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten. Binnen de MDL-afdeling van Maasstad Ziekenhuis en Spijkenisse Medisch Centrum is zij behalve medebehandelaar van onder andere chronische darmziekten, ook trialcoördinator en/of sub-investigator van patiëntgebonden onderzoek. Bijvoorbeeld bij het Tioguanine Register.

## Welke klachten hebben patiënten met colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn?

“Bij colitis ulcerosa blijft de ontsteking in principe beperkt tot de dikke darm. De ziekte van Crohn kan zich in het hele maag-darmkanaal openbaren en uit zich soms zelfs ook in gewrichten, huid en ogen. Patiënten hebben buikpijn, plotse diarree, rectaal bloedverlies en moeten daardoor vaak naar het toilet. Dit heeft een grote impact op hun dagelijks leven; regelmatig kunnen patiënten niet naar hun werk of school.”

## Wat is het Tioguanine Register?

“Tioguanine is een werkzame metaboliët - ofwel afbraakproduct - van azathioprine. Vroeger werden deze geneesmiddelen gebruikt bij behandeling van bepaalde kwaadaardige aandoeningen, overigens in hogere doseringen dan wij nu toepassen.”

Sinds 1992 wordt ter voorkoming van opvlamming bij colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn het ontstekingsremmende medicament azathioprine voorgeschreven in plaats van prednisolon. Later gingen artsen het middel ook inzetten om antistofvorming te voorkomen bij gebruik van anti-TNF-alfaremmers (biologicals), zoals infliximab en adalimumab. Daardoor konden patiënten deze biologicals langer gebruiken. Helaas ondervinden sommige patiënten bijwerkingen van azathioprine. Of het



Frederieke de Bruijne

middel werkt niet vanwege te lage bloedspiegels; daarmee is er dus onvoldoende werkzaamheid. In die situaties gebruiken we sinds 2005 tioguanine.

Dit middel is niet officieel geregistreerd voor gebruik bij inflammatoire darmziekten. Daarom heeft het Nederlands Zorginstituut (NZi) tioguanine niet opgenomen in de basisverzekering en wordt het dus niet vergoed. Het NZi stelt dat eerst de waarde van dit medicament moet worden aangetoond via wetenschappelijk onderzoek. Probleem is dat in de regel farmaceutische bedrijven niet

geïnteresseerd zijn in financiering van onderzoek waarbij het patent is verlopen.

Tegelijkertijd weten we dat de werkzaamheid van in dit geval azathioprine en hiermee de werkzame metabooliet tioguanine al vele malen is beschreven in wetenschappelijke literatuur. Gelukkig stimuleert de overheid zogeheten drug rediscovery-onderzoek. Hierbij worden bestaande, patentloze medicamenten op basis van wetenschappelijk onderzoek geregistreerd voor nieuwe indicaties. Inmiddels is tioguanine voorwaardelijk geregistreerd voor gebruik bij chronische inflammatoire darmziekten. Voorwaarde is dat wetenschappelijk onderzoek wordt verricht naar de werkzaamheid en veiligheid.

In het Tioguanine Register houden we behandelgegevens bij, zoals bloedonderzoek, ontstekingswaarden in de ontlasting en kwaliteit van leven. Deze levenskwaliteit volgen we via online vragenlijsten voor patiënten. We verwachten met dit alles de effectiviteit en veiligheid van tioguaninegebruik aan te tonen bij colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn."

### Hoe belangrijk is een positief resultaat?

"De ziekte kunnen we helaas niet wegnemen. Wel kunnen we streven naar individueel maatwerk. We luisteren goed naar de wens van de patiënt en komen samen tot een passend - medicamenteus - behandeltraject voor zijn

bestaande en toekomstige situatie. Via bloedbepalingen controleren we bijvoorbeeld of de dosering correct is. Dit kan bij azathioprine, tioguanine en ook bij biologicals, die onder de dure geneesmiddelen vallen. Werking, bijwerkingen en kosten worden hierdoor zo efficiënt mogelijk gemonitord. De mogelijk nieuwe registratie van tioguanine - voor chronische inflammatoire darmziekte - zou hieraan kunnen bijdragen."

### Welke rol speelt het Maasstad Ziekenhuis?

"Het register is een initiatief van onder meer het VUmc. Sinds 2016 doen dertien Nederlandse ziekenhuizen mee, waaronder het Maasstad Ziekenhuis. De-MDL-artsen, onder wie Frank Kubben, en ik beoordelen of een patiënt voldoet aan de inclusiecriteria. Thea Niekerk van onze afdeling zorgt ervoor dat de patiëntgegevens worden opgenomen in de landelijke online databank. Belangrijk is ook de rol van ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog Tessa Bosch. Zij voert de farmacogenetica uit bij het gebruik van deze middelen. In de nabije toekomst gaat het laboratorium van de apotheek zelf spiegels van tioguanine en biologicals meten, hetgeen best bijzonder is vanwege de complexiteit van de meting voor een ziekenhuis."

### 'Andere patiënten helpen'

Ze gaat weer naar de sportschool, ze kan als vanouds twee uur wandelen met haar hond en ze zegt geen afspraken met vrienden en kennissen meer af. De wetenschappers van het Tioguanine Register trekken hun conclusies pas over een tijd, maar patiënt Evelien van 't Zelfde is nu al enthousiast over tioguanine.

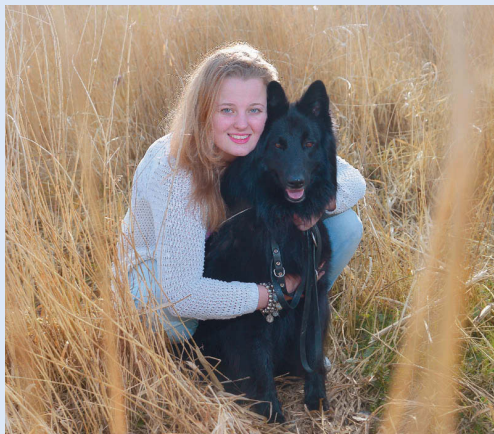
"Vooralsnog pakt het voor mij goed uit", zegt de 25-jarige Dordtse. "De buikpijn is verdwenen en ik heb meer energie. Mijn bolle buik is ook weg, ik kan mijn tenen weer zien. Van bijwerkingen heb ik ook geen last. Tot nu toe krijgt het middel van mij een tien."

Van 't Zelfde werkt drie dagen per week als verzorgende bij een thuiszorgorganisatie. "Ongeveer drie jaar geleden kreeg ik last van buikpijn", vertelt ze. "Bij mijn ontlasting zat bloed en slijm. Ik voelde me ook steeds vermoeider. In vergelijking met mensen in mijn omgeving had ik steeds minder uithoudingsvermogen."

In het Maasstad Ziekenhuis werd de diagnose colitis ulcerosa gesteld. Ze zegt: "MDL-arts dr. Ganesh en mevrouw De Bruijne zijn een tijd bezig geweest met het vinden van de juiste medicatie. Het resultaat was nooit helemaal bevredigend. Afgelopen zomer werd ik geplaagd door een ernstige opvlamming. Ik moest om de twee minuten naar het toilet, voelde me niet goed en ben opgenomen in het ziekenhuis. De prednisolon die ik kreeg hielp wel, maar heeft vervelende bijwerkingen. Daarom kun je prednisolon slechts tijdelijk

gebruiken tegen de klachten. Ganesh en De Bruijne stelden mij toen voor tioguanine te gebruiken om opvlammingen zoveel mogelijk te voorkomen in de toekomst. Vlak voor de start met dit medicijnonderzoek werd ik gevraagd mee te doen aan het Tioguanine Register."

Van 't Zelfde zei niet alleen 'ja' met het oog op haar eigen levenskwaliteit, maar ook omdat ze andere patiënten wil helpen. "Het is belangrijk dat er zoveel mogelijk duidelijkheid komt over middelen tegen deze ziekte en dat iedereen het medicijn kan krijgen dat voor hem het best is."



Patiënt Evelien van het Zelfde