

**Thiopurine dosering gebaseerd op de genetische code van
het *TPMT* gen resulteert in een veiligere behandeling van
patiënten met inflammatoire darmziekten.**

Marieke Coenen, PhD
Department of Human Genetics
Nijmegen, The Netherlands

Disclosure belangen M. Coenen

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	-
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	Geen

Inflammatory Bowel Disease (IBD)

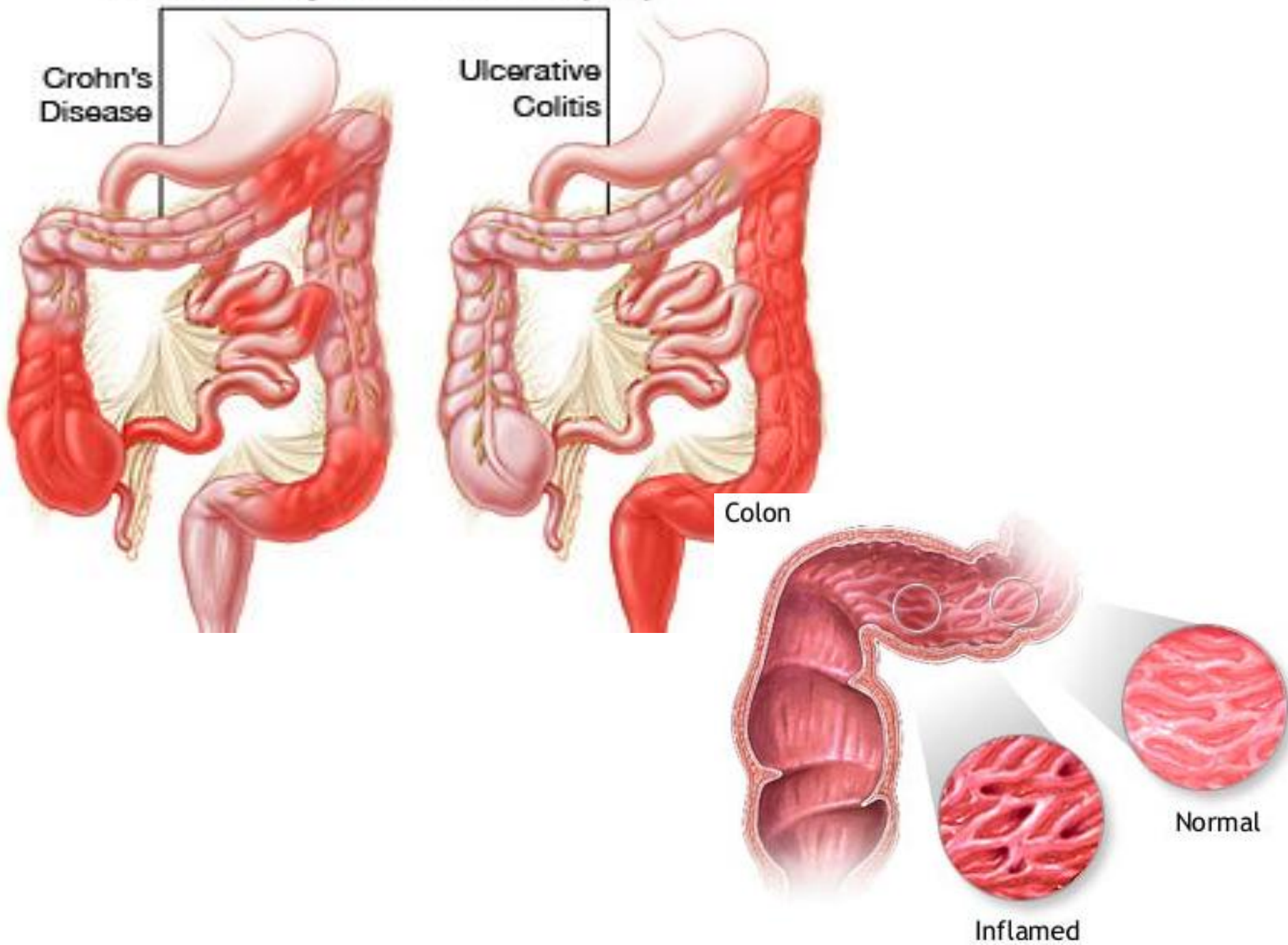
Crohn's
Disease

Ulcerative
Colitis

Colon

Normal

Inflamed



Behandeling inflammatoire darmziekten



Thiopurines: werkzaamheid en veiligheid

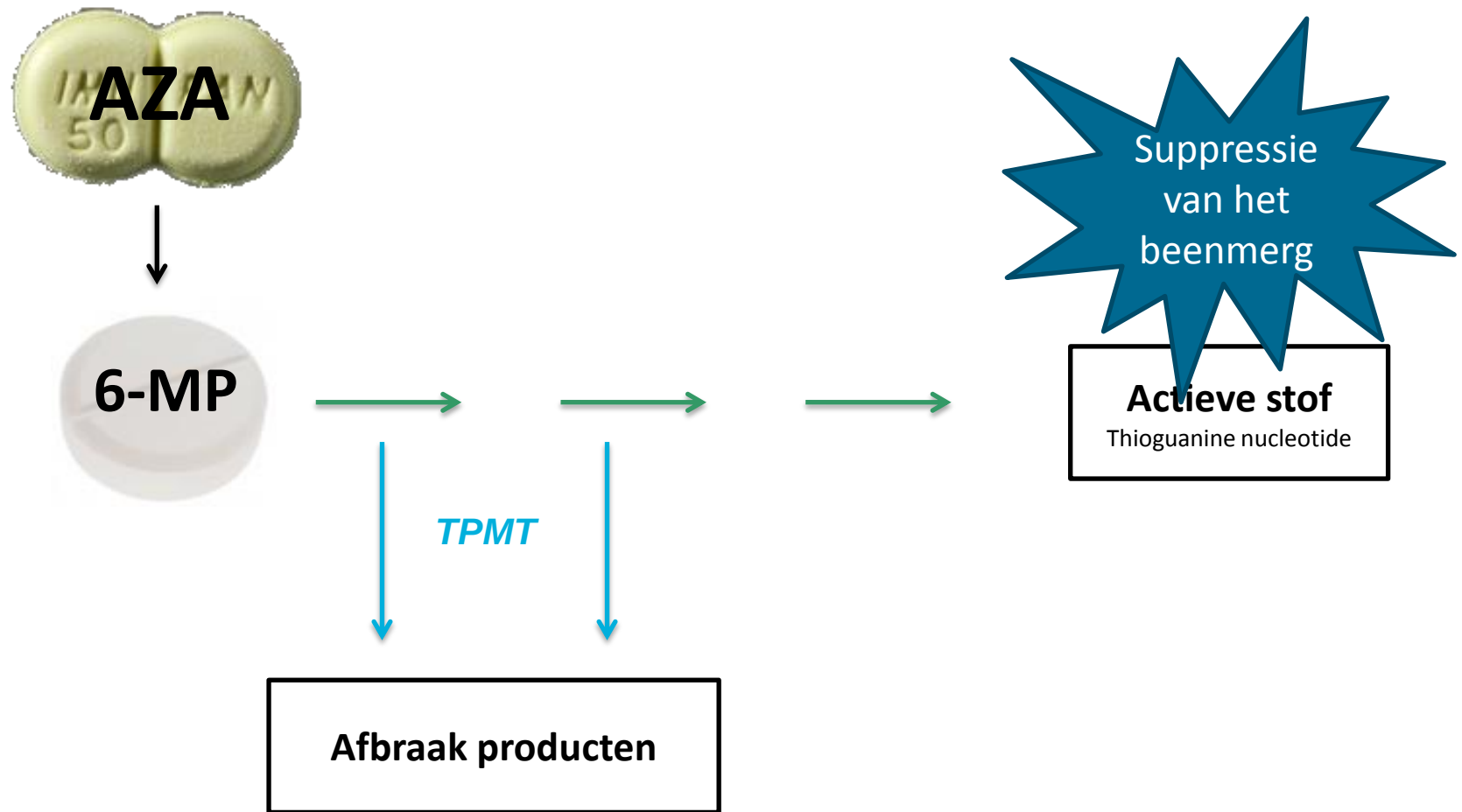


Azathioprine (AZA)

6-Mercaptopurine (6-MP)



Thiopurines: werkzaamheid en veiligheid



Crohn's
Disease

Ulcerative
Colitis

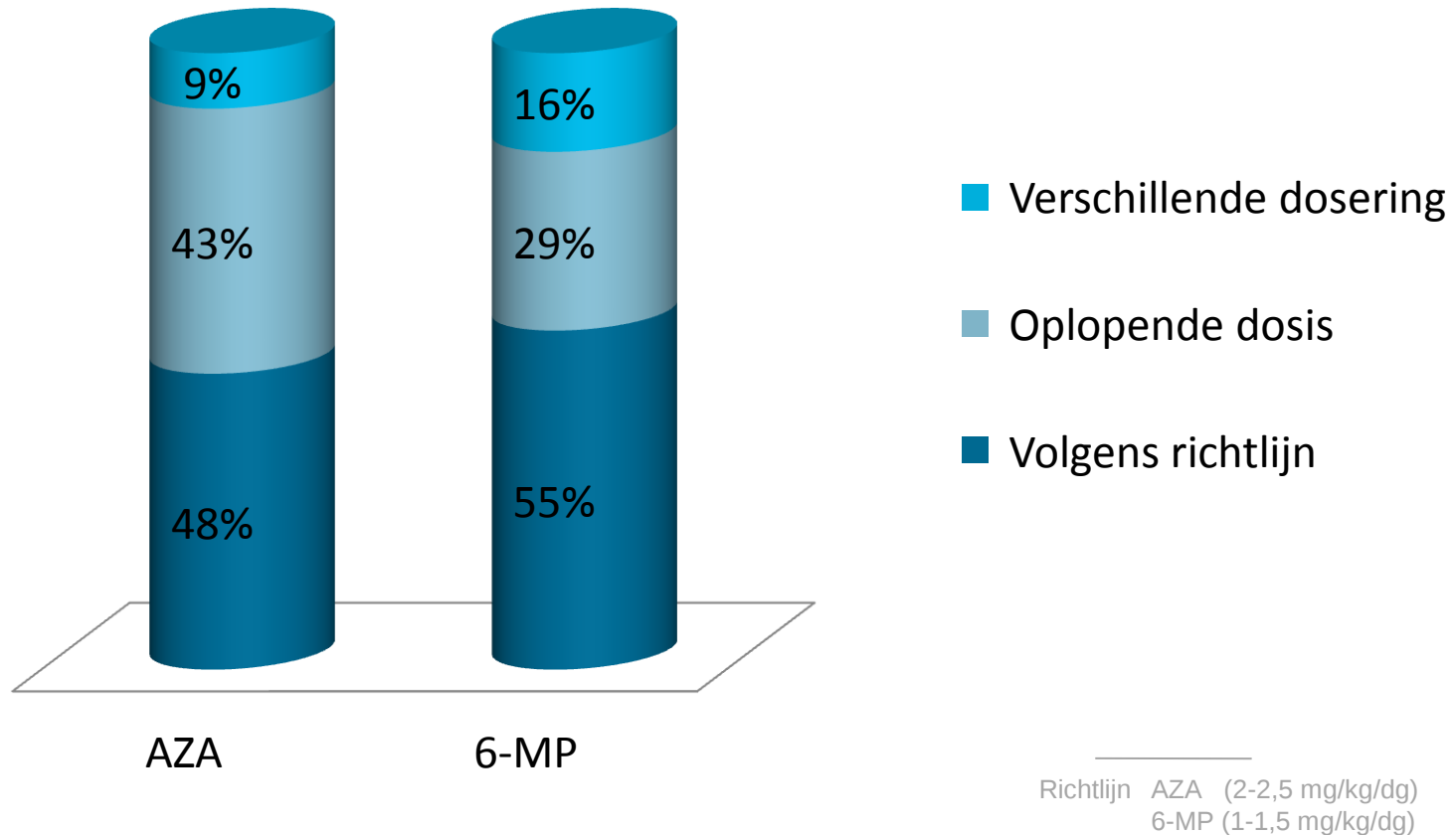
***TPMT* test voorafgaand aan
thiopurine: dagelijkse praktijk**



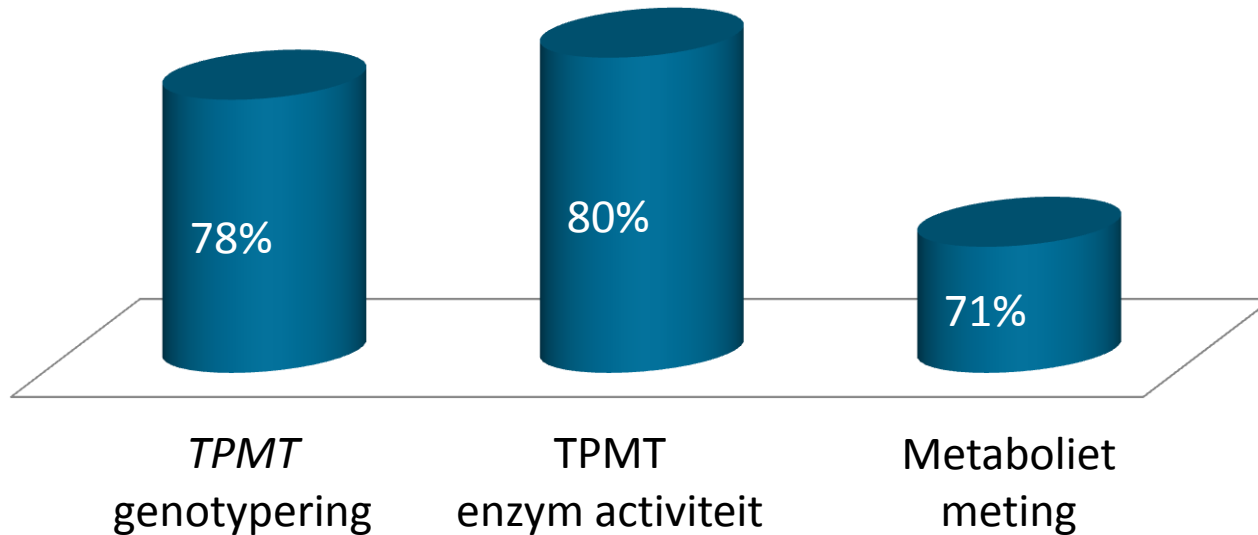
Thiopurines: werkzaamheid en veiligheid

- Dosis
 - AZA: 2-2,5 mg/kg
 - 6-MP: 1-1,5 mg/kg
- Optimalisatie behandeling
 - *TPMT* genotypering
 - TPMT enzym activiteit
 - Thiopurine metaboliet meting
- Enquête
 - Gebruik thiopurines in Nederland (n=80)
 - 2007 - 2008

Thiopurines: werkzaamheid en veiligheid

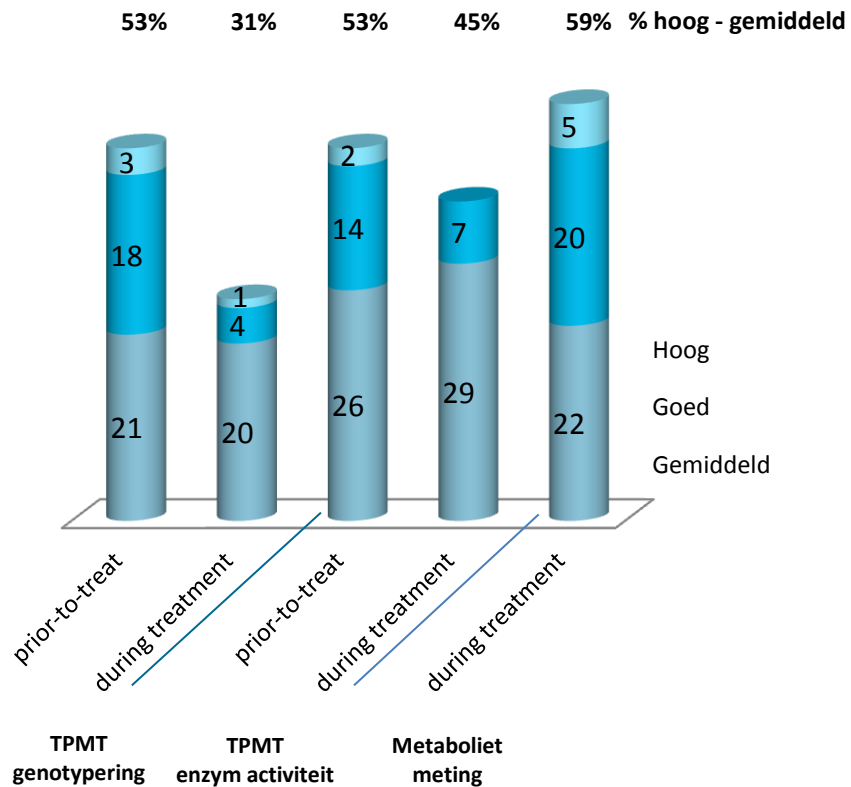


Thiopurines: werkzaamheid en veiligheid

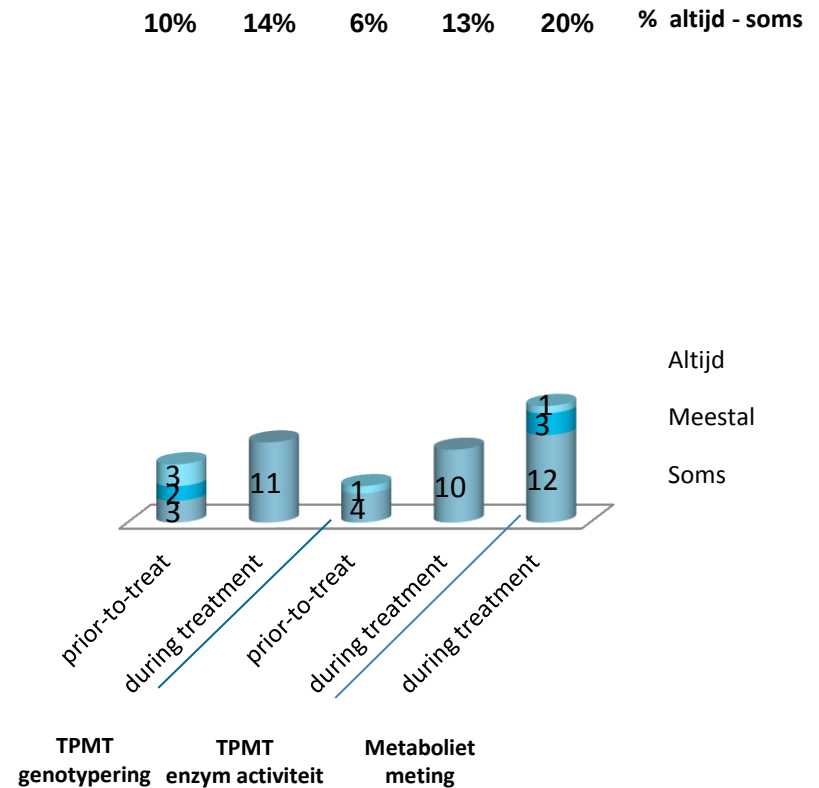


Thiopurines: werkzaamheid en veiligheid

Verwachting toegevoegde
waarde van testen



Gebruik testen



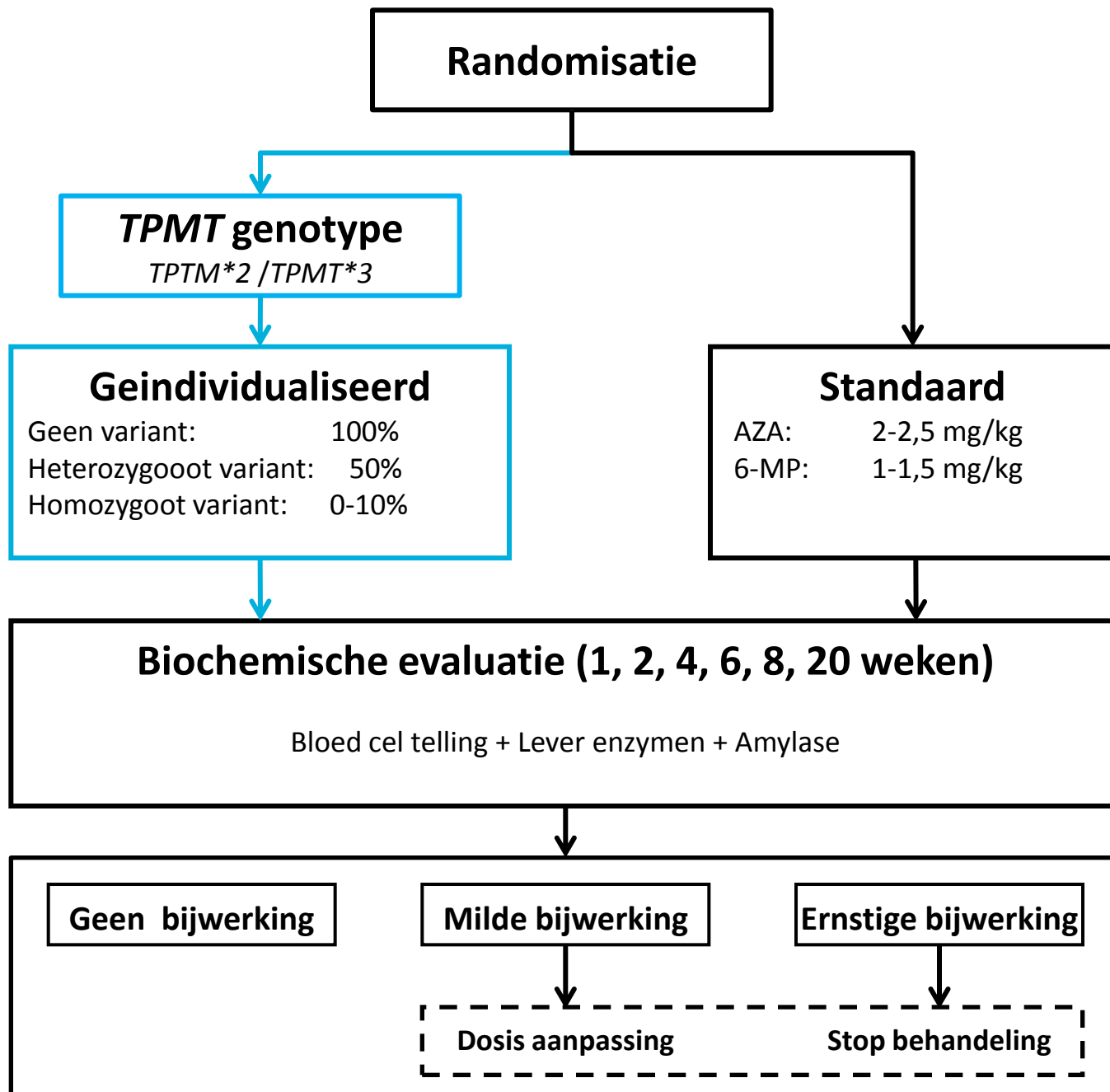
Crohn's
Disease

Ulcerative
Colitis

***TPMT* genotyping is effectief voor optimalisatie van thiopurine behandeling**



Thiopurine response Optimization by
Pharmacogenetic testing
in Inflammatory bowel disease Clinics



Primaire uitkomst: ontwikkeling hematologische bijwerkingen

Patiënt karakteristieken

	Interventie groep (n=405)	Controle groep (n=378)
Man	186 (45,9%)	168 (44,4%)
Leeftijd	41,6 (15,9)	40,5 (15,8)
Medicatie		
AZA	256 (63,2%)	247 (65,3%)
6-MP	148 (36,5%)	131 (34,7%)
Niet gestart	1 (0,3%)	0 (0%)
Co-medicatie		
corticosteroiden	336 (83,0%)	304 (80,4%)
5-aminosalicylzuur	198 (48,9%)	190 (50,3%)
biologicals*	15 (3,7%)	28 (7,4%)

*p<0,05

Geen verschil in bijwerkingen tussen de interventie en controle groep

	Interventie groep		Controle groep	
	N (%)	N total	N (%)	N total
Primaire uitkomst				
Hematologische bijwerking	30 (7,4)	405	30 (7,9)	378
Secondaire uitkomsten				
Tekenen van hepatotoxiciteit	106 (26,7)	397	98 (25,9)	371
Tekenen van pancreatitis	106 (27,2)	389	84 (22,2)	365
Tekenen van anemie	246 (61,8)	398	231 (61,1)	371

Dosering op basis van het *TPMT* genotype resulteert in minder hematologische bijwerkingen in de groep met een variant

	Interventie	Controle	RR (95%CI)
Totaal (n)	399	370	
Hematologische bijwerking	29 (7,2%)	29 (7,8%)	
<i>TPMT</i> variant	1 / 39 (2,6%)	8 / 35 (22,9%)	0,11 (0,01-0,85)
Geen <i>TPMT</i> variant	29 / 360 (8,1%)	22 / 335 (6,6%)	1,2 (0,72-2,09)



The diagram illustrates the human digestive system, specifically the large intestine, in a light blue color. Two labels at the top indicate the typical locations of inflammatory bowel diseases: 'Crohn's Disease' on the left and 'Ulcerative Colitis' on the right. The text is in a simple, sans-serif font.

Crohn's
Disease

Ulcerative
Colitis

***TPMT* genotypering voorafgaand aan
thiopurine behandeling is
kostenbesparend.**

Kosteneffectiviteitanalyse

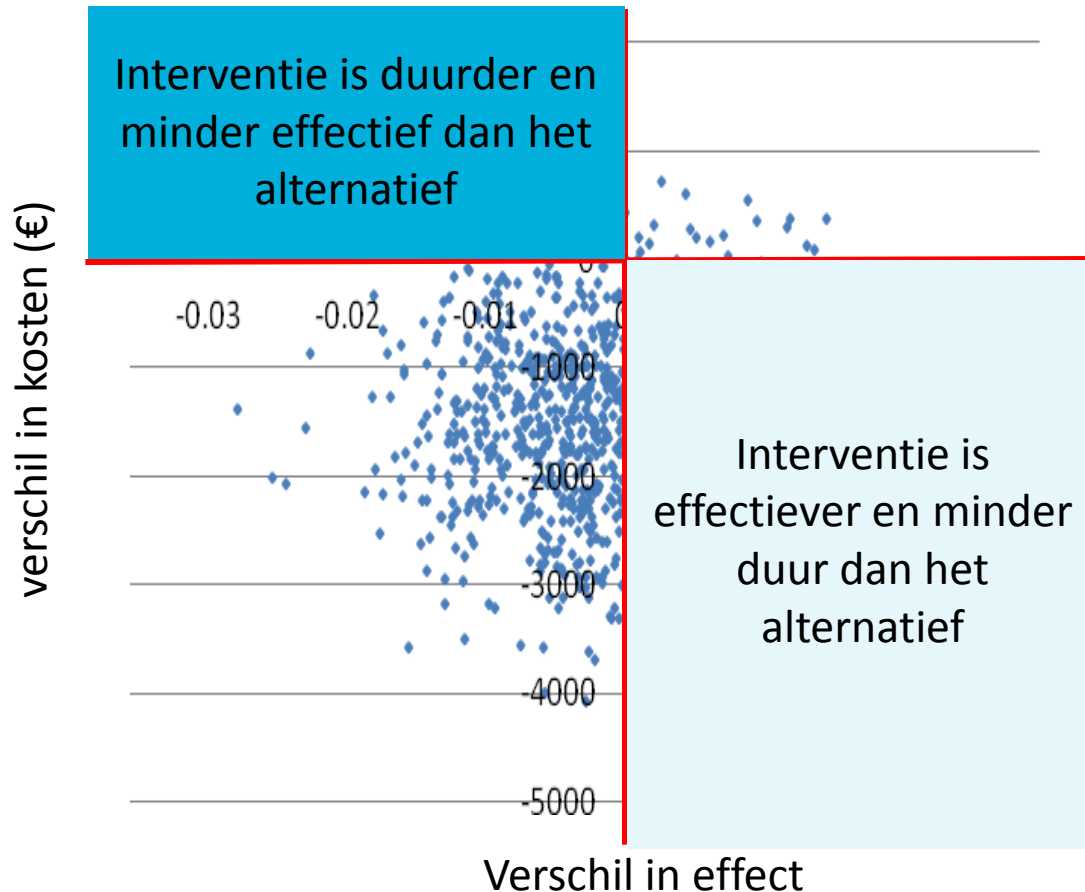
- Gezondheidszorgperspectief
 - Medische kosten
 - Bezoeken specialist
 - Opnames
- Maatschappelijk perspectief
 - Gezondheidszorg gerelateerde kosten
 - Ziektewet
 - Reiskosten
- Effectiviteit van de behandeling
 - EQ-5D
 - mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/klachten, stemming

De interventie groep maakt lagere kosten

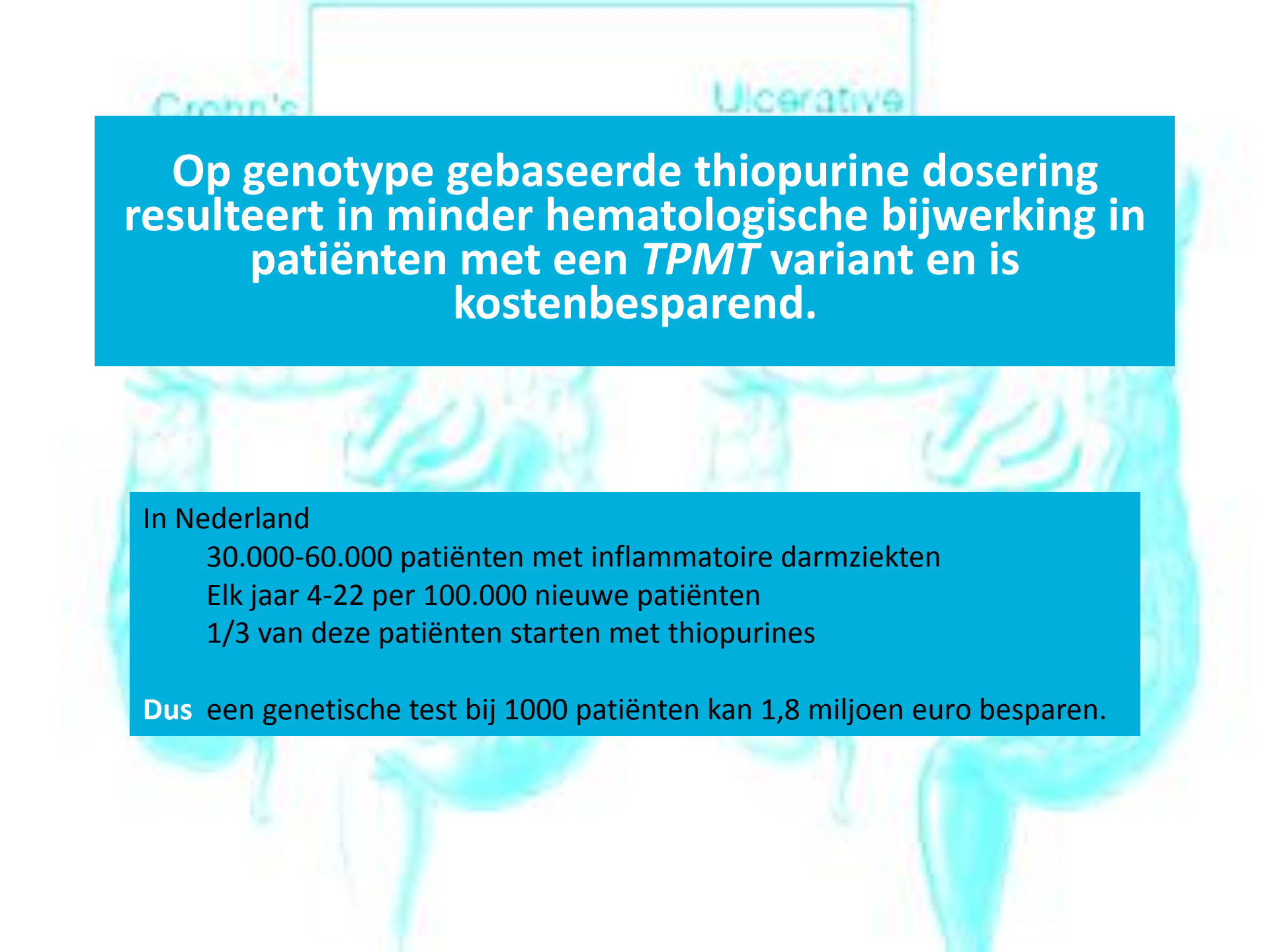
	Interventie (n=238)	Controle (n=216)	p-waarde
Gezondheidszorgperspectief	2297 ± 3123	2440 ± 4456	0,683
Maatschappelijk perspectief (inclusief gezondheidszorgkosten)	4433 ± 6175	6150 ± 10859	0,023

De interventie groep maakt lagere kosten

Incrementele kosteneffectiviteitsratio: maatschappelijk perspectief



Kosteneffectiviteit acceptabiliteit curve analyse: interventie heeft een kans van 96% om kosteneffectief te zijn bij betalingsbereidheid van €20.000 per QALY.



Op genotype gebaseerde thiopurine dosering
resulteert in minder hematologische bijwerking in
patiënten met een *TPMT* variant en is
kostenbesparend.

In Nederland

30.000-60.000 patiënten met inflammatoire darmziekten

Elk jaar 4-22 per 100.000 nieuwe patiënten

1/3 van deze patiënten starten met thiopurines

Dus een genetische test bij 1000 patiënten kan 1,8 miljoen euro besparen.

Radboudumc

Genetica

Corine van Marrewijk	Debbie Heinen
Marlies de Vos	Martine Cranen
Doménique Nijsten	Marjolein van Donkelaar
Mascha Schijvenaars	Marlies Naber
Freshteh Golestani	Johanne Groothuismink
Remco Makkinje	Angelien Heister

Maag-, Darm-, Leverziekten

Wilbert Peters
René te Morsche

Orbis MC, Sittard-Geleen

Klinische Farmacie, Orbis MC, Sittard-Geleen

Denis Wong
Piet Hooymans

Deelnemers

- *Specialisten*

- *Patiënten*

Stuurgroep

Radboudumc

Genetica

Corine van Marrewijk
Barbara Franke
Hans Scheffer

Maag-, Darm-, Leverziekten

Dirk de Jong

HTA

André Verbeek
Sita Vermeulen

Klin. farmacie en toxicologie, LUMC, Leiden

Henk-Jan Guchelaar

Klin. farmacie en toxicologie, MMC, Veldhoven

Luc Derijks

Pharmaco-epidemiologie, UMCU, Utrecht

Olaf Klungel



ZonMw

Institute for Health Sciences
Radboudumc