



## ORIGINAL

# Experiencia en práctica clínica de optimización de tiopurinas mediante determinación de sus metabolitos en la enfermedad inflamatoria intestinal



Eugenia Sánchez Rodríguez, Raquel Ríos León, Francisco Mesonero Gismero, Agustín Albillos y Antonio Lopez-Sanroman\*

Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 19 de abril de 2018; aceptado el 25 de junio de 2018

Disponible en Internet el 11 de agosto de 2018

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Tiopurinas;  
Metabolitos de tiopurinas

### Resumen

**Introducción:** El tratamiento con tiopurinas puede optimizarse determinando la concentración de sus metabolitos.

**Pacientes y métodos:** Análisis retrospectivo sobre una base de datos prospectiva, con inclusión de 31 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con tiopurinas, que presentaban respuesta insuficiente. Se determinaron los metabolitos de tiopurinas en plasma (6-tioguanina, 6-TGN y 6-metilmercaptipurina, 6-MMP) por cromatografía líquida de alta eficacia (Laboratorios Cerba, Barcelona) ajustando el tratamiento de acuerdo a resultados. Tras 6 meses se reevaluó la respuesta clínica.

**Resultado:** A pesar de la dosis adecuada teórica de tiopurinas un 45,6% de los pacientes estaba infradosificado (sospechándose falta de adhesión al tratamiento en un 6,45% del total) y un 16,2% sobredosificado o metabolizaba por ruta metabólica alternativa. Tras ajustar a partir de niveles de metabolitos, solo el 25,8% (8/31) requirió biológico, mientras que el 74,2% de los casos (23/31) se manejó mediante optimización.

**Discusión:** La monitorización del tratamiento con tiopurinas mediante determinación de sus metabolitos puede ser utilizada para valorar pacientes no respondedores, antes de sustituir o complementar dichos fármacos con otros alternativos (biológicos, por lo general), con los consiguientes aumentos de toxicidad potencial y coste. Se puede rescatar a pacientes infradosificados, identificar aquellos que presentan una desviación en la ruta metabólica en los que se podría plantear una terapia con dosis bajas de AZA asociada a alopurinol, o aquellos en los que los datos sugieran falta de adhesión al tratamiento. En 3 de cada 4 pacientes puede evitarse la escalada a biológico.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mibuzon@gmail.com](mailto:mibuzon@gmail.com) (A. Lopez-Sanroman).

**KEYWORDS**

Inflammatory bowel disease;  
Thiopurines;  
Thiopurine metabolites

## Clinical experience of optimising thiopurine use through metabolite measurement in inflammatory bowel disease

**Abstract**

**Introduction:** Thiopurine therapy can be optimised by determining the concentration of the drug's metabolites.

**Patients and methods:** Retrospective analysis on a prospective database of 31 patients with inflammatory bowel disease who failed therapy with thiopurines. Thiopurine metabolites (6-thioguanine, 6-TGN and 6-methylmercaptopurine, 6-MMP) were measured by high-performance liquid chromatography (Laboratorios Cerba, Barcelona) and treatment was duly adjusted in accordance with the results. Clinical response was reassessed after six months.

**Result:** Despite the appropriate theoretical dose of thiopurines being administered, the dose was insufficient in 45.6% of patients (nonadherence to treatment suspected in 6.45%) and 16.2% received an excessive dose or the drug was metabolised by other metabolic pathways. After treatment was optimised based on metabolite levels, only 25.8% (8/31) were prescribed a biological agent, while 74.2% of cases (23/31) were managed through dose optimisation alone.

**Discussion:** Monitoring thiopurine metabolite levels may help clinicians to assess non-responsive patients before adding or switching to another drug (generally a biological agent), thereby avoiding any additional costs or potential toxicity. This strategy may also help to identify patients receiving an insufficient dose and those with an alternative metabolic pathway, who could be candidates for low-dose AZA with allopurinol, as well as patients who are suspected of being non-adherent. In three out of four patients, switching to a biological agent can be avoided.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

Las tiopurinas son, desde hace medio siglo, uno de los pilares fundamentales del tratamiento inmunosupresor de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII)<sup>1,2</sup>. Sus usos fundamentales<sup>2</sup> son el mantenimiento de la remisión en la enfermedad corticodependiente<sup>3</sup> o tras el control de un brote grave de colitis ulcerosa<sup>3</sup>, la prevención de la recurrencia posquirúrgica en enfermedad de Crohn<sup>4</sup> y el empleo en terapia combinada junto con biológicos. Ejercen su acción inmunomoduladora dentro de la célula. Dada su similitud con las purinas endógenas, se incorporan a los ácidos nucleicos como bases anormales, interfiriendo con la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, inhiben la proliferación linfocitaria y activan la apoptosis celular vía Rac1<sup>5,6</sup>. De estas propiedades citotóxicas e inmunosupresoras se deriva su poder terapéutico, pero también su efecto secundario más frecuente, la mielotoxicidad. Conseguir el éxito en el tratamiento, limitando los efectos tóxicos, ha resultado siempre un reto al que el clínico se enfrenta en el manejo de estos pacientes. En los últimos años los avances en el conocimiento del complejo del metabolismo de las tiopurinas han permitido diseñar estrategias que intentan optimizar su uso<sup>7</sup>. La azatioprina (AZA) y la 6-mercaptopurina (MP) son profármacos, químicamente análogos de las guaninas endógenas, con baja y variable biodisponibilidad, que se metabolizan por al menos 4 vías diferentes, hasta obtener las moléculas finales, que denominamos genéricamente metabolitos de nucleótidos. Aunque los pasos metabólicos son de gran complejidad e incompletamente conocidos, se podrían resumir como sigue (fig. 1). El paso de AZA a MP se produce gracias al glutatión<sup>5</sup> en una reacción no

mediada por enzimas. A continuación, la MP puede ser catabolizada por la xantina oxidasa a ácido tiourico, siendo la alta actividad de la xantina oxidasa la principal responsable de que solamente un 16% del fármaco esté disponible en la circulación sistémica. Esta fracción disponible puede ser anabolizada a través de la tiopurina metil transferasa (TPMT) para obtener 6-metil-mercaptopurina (6MMP) y ribonucleótidos de 6MMP ribonucleótidos o catabolizada por la hipoxantina-guanin-fosforribosil-transferasa para obtener 6-tioinosina-5- monofosfato. A continuación, gracias a la inosina-monofosfato-deshidrogenasa este último producto intermedio se transforma en nucleótidos de 6-tioguanina, mono/di/tri-fosfato (6TGN). Es este último grupo de metabolitos el que ejerce el efecto inmunomodulador, mientras que 6MMP y 6MMPR constituyen los metabolitos inactivos y potencialmente tóxicos<sup>5,7,8</sup>.

Diversos estudios han evaluado la relación entre los niveles de 6TGN en glóbulos rojos y la respuesta clínica a tiopurinas. Si bien existe controversia al respecto<sup>9,10</sup>, hay datos que sugieren que los niveles de 6TGN superiores a 230 pmol/8 × 10<sup>8</sup> eritrocitos se relacionan con el éxito clínico<sup>11-14</sup>, siendo más probable encontrar estas cifras en los pacientes en remisión que en aquellos con actividad, al tiempo que la remisión es más frecuente cuando el paciente presenta niveles superiores a estas cifras. No obstante, es obligado señalar que alcanzar dichos niveles no garantiza la remisión. Asimismo, algunos autores sugieren que niveles superiores a 400 pmol/8 × 10<sup>8</sup> eritrocitos podrían estar relacionados con mayor riesgo de mielotoxicidad, si bien existen múltiples factores implicados en la aparición de esta, como la existencia de 2 alelos de baja actividad de TPMT en homocigosis (TPMT<sup>LL</sup>)<sup>15,16</sup>.

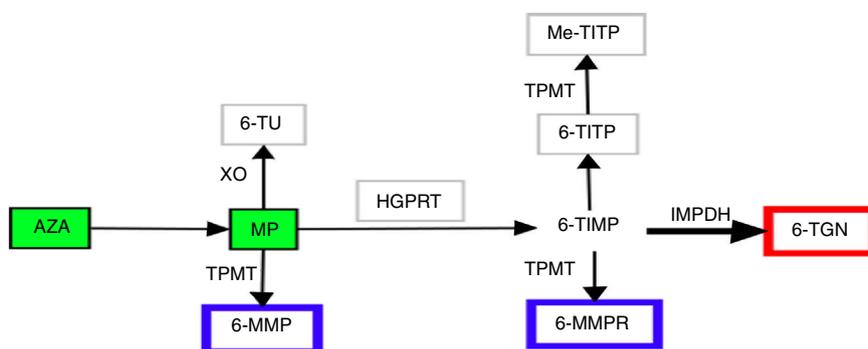


Figura 1 Ruta metabólica de las tiopurinas.

Por otra parte, concentraciones de 6MMP superiores a  $5.400 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  eritrocitos se han relacionado con la aparición de hepatotoxicidad<sup>17</sup>. En esta línea, algunos autores sugieren incluso que el hallazgo de estos valores, aún sin evidencia de daño hepático, debe obligar a disminuir la dosis administrada<sup>18</sup>.

Nuestro estudio describe los resultados en práctica clínica y por primera vez en nuestro medio de la optimización del tratamiento con tiopurinas mediante determinación de sus metabolitos y ajuste posterior, optimizando el empleo de fármacos, la escalada terapéutica, la respuesta clínica y la identificación de aquellos sujetos en riesgo de toxicidad.

## Material y métodos

### Población

En nuestro centro se seguían a fecha del estudio 1.297 pacientes con EII, diagnosticados según los criterios habituales y tratados de acuerdo a las guías internacionales de práctica clínica. De ellos, 690 (53,19%) han sido expuestos a tiopurinas en alguna ocasión. Entre enero y junio de 2017 nos propusimos evaluar el papel de la optimización del tratamiento con tiopurinas, y en ese periodo se seleccionaron dentro de la consulta 31 pacientes bajo tratamiento con tiopurinas, que presentaban una respuesta insuficiente, definida por el médico responsable con la información de los hallazgos clínicos, biológicos (PCR o calprotectina elevadas) o endoscópicos. Se recogió información clínica referente al sexo, la edad, el tipo de enfermedad, la dosis de tiopurina, los tratamientos concomitantes e índices de actividad en cada visita (Harvey-Bradshaw<sup>19</sup> para la enfermedad de Crohn y Walmsley<sup>20</sup> para la colitis ulcerosa). Asimismo, se recogió información analítica, incluyendo hemograma y cifras de bilirrubina y transaminasas. En nuestro centro, previamente al inicio del tratamiento, se solicita de rutina una determinación de la actividad de la TPMT y ningún paciente con un resultado menor de 5 unidades/ml es candidato a recibir tiopurinas.

### Determinación de metabolitos

Los niveles de 6TG y 6MMP ( $\text{pmol}/8 \times 10^8$  eritrocitos,  $\text{pmol}/8 \times 10^8$  eritrocitos) fueron determinados en plasma

mediante cromatografía líquida de alta eficacia en los Laboratorios Cerba, Barcelona<sup>21</sup>.

## Interpretación de los resultados

De acuerdo con los valores del laboratorio se consideraban niveles subóptimos de 6TGN aquellos inferiores a  $230 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  eritrocitos, en rango terapéutico aquellos entre 230 y  $450 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  eritrocitos, y sobredosificados los superiores a  $450 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  eritrocitos. En cuanto a los de 6MMP se consideraron óptimos los inferiores a  $5.700 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  eritrocitos y sobredosificados los superiores a esta cifra. Por tanto, el objetivo fue obtener niveles de 6TGN entre 230 y  $450 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  eritrocitos y 6MMP inferiores a  $5.700 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  eritrocitos. Combinando los valores de ambas determinaciones se obtienen distintas posibilidades, cuya interpretación y actitud consecuente en aquellos pacientes en los que no existía una respuesta al tratamiento fueron las mostradas en la tabla 1.

### Análisis estadístico

Para variables continuas se calcularon la media, la desviación estándar y el rango, mientras que para las variables categóricas se proporcionó el porcentaje. Para la comparación de muestras se utilizó el estadístico Chi-cuadrado. Un valor de  $p > 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

## Resultados

Se solicitó esta determinación en 31 casos (74% varones), de los cuales 16/31 (51,6%) padecían enfermedad de Crohn, 14/31 (45,2%) colitis ulcerosa y 1/31 (3,7%) colitis indeterminada. La edad media fue  $43,2 \pm 14$  (22-74) años. La dosis media de AZA en el momento de la determinación fue de  $2,33 \pm 0,5$  (1,1-2,9) mg/kg/d, mientras que la de MP fue  $1,13 \pm 0,49$  (0,5-1,7) mg/kg/d.

En las tablas 2 y 3 se muestran los niveles medios de metabolitos obtenidos y su interpretación.

### Actitud derivada de estas determinaciones y su resultado

Tras obtener el resultado de la determinación la actitud consecuente fue escalar el tratamiento empleando un fármaco

**Tabla 1** Interpretación de los niveles de metabolitos (medidos en pmol/8 × 10<sup>8</sup> eritrocitos) y actitud recomendada

6TGN	6MMP	Interpretación	Recomendación
Muy bajos	Muy bajos	Falta de adhesión	Reforzar cumplimiento <sup>23,24</sup>
Bajos (< 230)	Normal (< 5.700)	Dosis insuficiente	Valorar aumentar dosis
Normal (230-450)	Normal (< 5.700)	Refractario	Valorar cambio de tratamiento
Alto (> 450)	normal/alto (<, > 5.700)	Refractario sobredosificación	Valorar cambio de tratamiento
Bajo (< 230)	normal/alto (<, > 5.700)	Metabolismo vía TPMT ( <i>shunter</i> )	Valorar cambio de tratamiento o añadir alopurinol con dosis bajas de AZA <sup>25,26</sup>
Alto (> 450)	Normal (< 5.700)	Riesgo de mielotoxicidad (Met. vía HGPRT)	Valorar cambio de tratamiento
Normal (230-450)	Alto (> 5.700)	Riesgo hepatotoxicidad	Valorar cambio de tratamiento

HGPRT: hipoxantín-guanín-fosforribosil-transferasa; TPMT: tiopurina metil transferasa; 6MMP: 6-metil-mercaptopurina; 6TGN: 6-tioguanina.

**Tabla 2** Niveles de metabolitos. Media, desviación estándar y rango de valores de 6-tioguanina (6TGN), 6-metil-mercaptopurina (6MMP), medidos en pmol/8 × 10<sup>8</sup> eritrocitos

Niveles	Niveles de 6TGN	Niveles de 6MMP
Nivel medio	255,4 ± 144,5(102-764)	2.236,4 ± 25.549 (150-10.000)
En rango	38,7% (12/31)	90,4% (28/31)
Por debajo de rango	51,6% (16/31)	
Por encima de rango	9,6% (3/31)	9,6% (3/31)

**Tabla 3** Interpretación de los niveles de metabolitos

Infradosificados	45,2%(14/31)	sospechándose falta de adhesión en 6,45%
En rango	38,7%(12/31)	
Metabolismo vía TPMT(bajos niveles de 6TGN y altos de 6MMP)	6,45%(2/31)	
Sobredosificados	6,45%(2/31)	
Metabolismo vía HGPRT (niveles altos de 6TGN y bajos de 6MMP)	3,2%(1/31)	

HGPRT: hipoxantín-guanín-fosforribosil-transferasa; TPMT: tiopurina metil transferasa; 6TGN: 6-tioguanina; 6MMP: 6-metil-mercaptopurina.

biológico en un 12,9% (4/31) de los casos, aumentar la dosis de tiopurinas en un 45,2% (14/31), asociar alopurinol a dosis bajas de tiopurinas en un 6,45% (2/31), prescribir un ciclo de corticoides en un 6,45% (2/31), asociar mesalazina en un 6,45% (2/31), mantener el mismo tratamiento en un 16,1% (5/31) y disminuir la dosis en un 6,45% (2/31). Se sospechó falta de adhesión al tratamiento en el 3,2% (1/31) de los casos.

Se siguió a los pacientes durante los 6 meses siguientes a realizar el ajuste, reevaluando entonces la respuesta clínica. Por decisión del médico responsable en esta segunda evaluación se solicitaron nuevos niveles en el 16,6% (5/31) de los casos, encontrándose el 20% (1/5) en rango, el 60%(3/5) infradosificados (estando 1/3 asintomático y sospechándose falta de adhesión en 1/3) y obteniéndose nuevos niveles en rango de hepatotoxicidad en el restante 20% (1/5). Tras el ajuste inicial el 67,7% había conseguido un

buen control de la enfermedad. En el seguimiento posterior a esta decisión terapéutica, en el 13% (4/31) se inició el biológico, en un 3,2% (1/31) se suspendió tratamiento biológico por reacción adversa al mismo y un 6,5%(2/31) precisó ciclo de esteroides, en el 3,2%(1/31) se obtuvieron nuevos niveles en rango de hepatotoxicidad, por lo que se disminuyó la dosis de AZA, y en el 3,2%(1/31) se obtuvieron nuevos niveles infradosificados, por lo que se aumentó. Durante el periodo completo de seguimiento se sospechó falta de adhesión en 6,45% de los pasos; en un paciente (3,2%) en la primera evaluación y en un segundo paciente (3,2%) en la segunda evaluación. Siguiendo la práctica clínica habitual del centro, los pacientes que recibieron tratamiento con fármacos biológicos mantuvieron dosis bajas de AZA (50 mg/día) como estrategia de optimización. En ninguno de ellos se solicitó nuevos niveles de metabolitos de tiopurinas<sup>22</sup>.

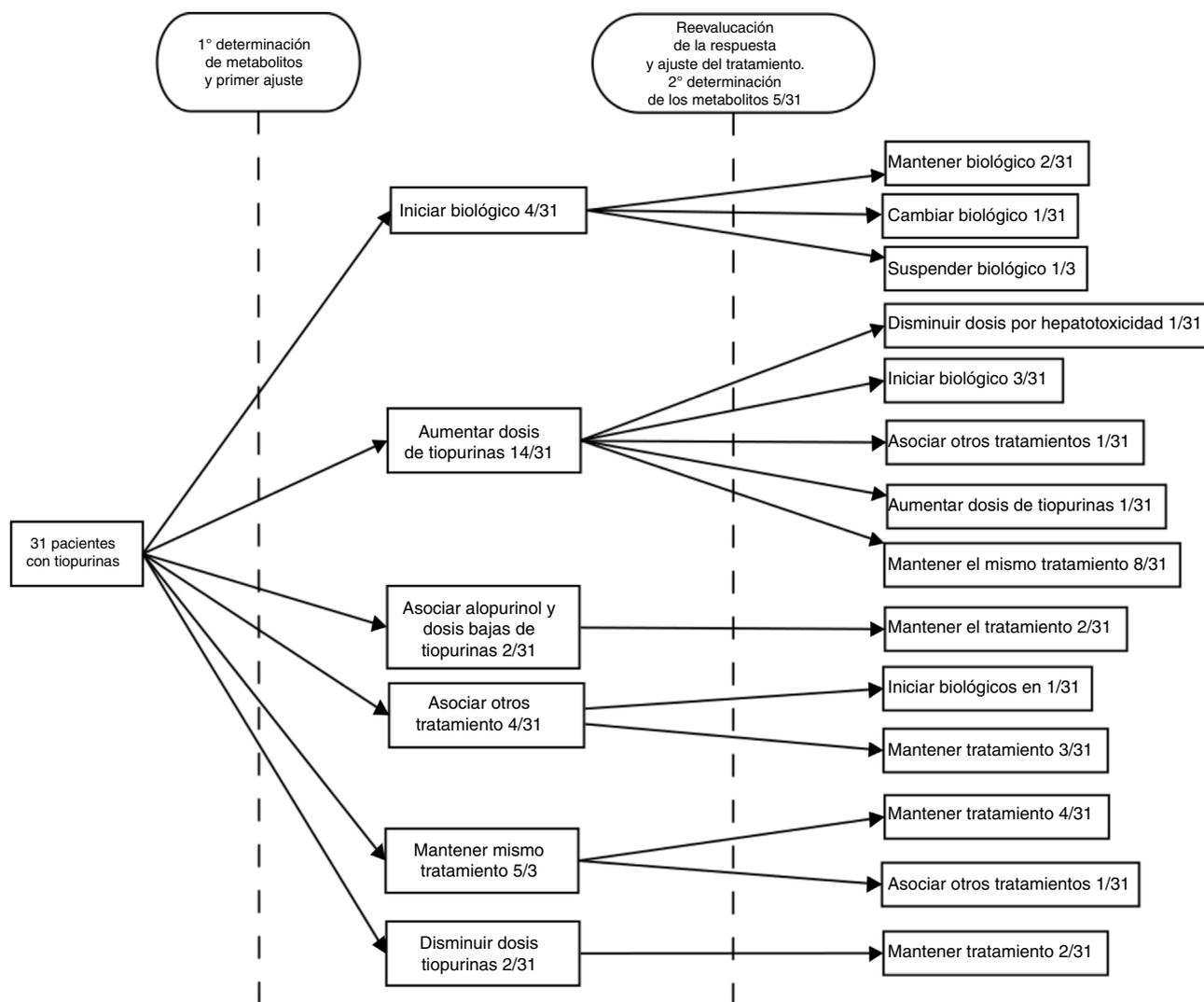


Figura 2 Resultado de la optimización del tratamiento.

Tabla 4 Parámetros evaluados

	Inicial	Final	Valor de p
Proteína C Reactiva	7,11 ± 9,99	3,50 ± 3,06	< 0,01
Calprotectina	583,29 ± 576,09	241,38 ± 280,76	0,04
Harvey-Bradshaw	2,53 ± 1,97	0,588 ± 1,06	< 0,01
Walmsley	2,44 ± 2,58	0,38 ± 0,88	< 0,01

Proteína C reactiva medida en mg/l y calprotectina fecal medida en mcg/g. Media y desviación estándar.

Aunque la opinión del médico tratante en cuanto a la existencia de remisión es un parámetro empleado en numerosos estudios (por ejemplo, el *Physician General Assessment* forma parte del índice de actividad de Mayo de la colitis ulcerosa), para reforzar la evaluación de nuestra actitud terapéutica consideramos analizar los cambios en parámetros más objetivos, como son la PCR, la calprotectina fecal y los respectivos índices de actividad, observándose en todos los casos una disminución de los niveles iniciales (fig. 2, tabla 4).

## Discusión

Nuestros datos corroboran que, a pesar de recibir una dosis considerada *a priori* adecuada de tiopurinas, el tratamiento de un 45,6% de los pacientes emplea dosis subóptimas (sospechándose la existencia de falta de adhesión al tratamiento en un 6,45% de los casos) y un 16,2% de los pacientes se encuentra sobredosificado o metaboliza por ruta metabólica alternativa. Tras realizar un ajuste de tratamiento a partir de la evaluación de los niveles de metabolitos de fármaco

obtenidos, solo el 25,8% (8/31) inicia tratamiento con un agente biológico, mientras que un 74,2% (23/31) se manejan mediante optimización. Por tanto, según nuestra experiencia, la determinación de la concentración de los metabolitos de tiopurinas podría ser utilizada como una herramienta adicional en la práctica clínica que permita optimizar e individualizar el tratamiento con estos fármacos. Así, permite valorar aquellos pacientes no respondedores antes de sustituir las tiopurinas por otros tratamientos alternativos (biológicos por lo general) o asociarlos a ellos, con los consiguientes aumentos de toxicidad potencial y coste. Las ventajas de esta estrategia, observadas en este estudio, incluyen la identificación de posibles causas de no respuesta al tratamiento. De este modo, permitiría rescatar a aquellos que se beneficiarían de recibir una mayor dosis de fármaco, aquellos que presentan una desviación en la ruta metabólica en los que se podría plantear una terapia con dosis bajas de AZA asociado a alopurinol, o aquellos en los que los datos sugieran falta de adhesión al tratamiento, un problema potencial en todos los pacientes, en particular en adolescentes, y distinguirlos de aquellos pacientes refractarios al tratamiento con tiopurinas que serían candidatos a un cambio de estrategia terapéutica. Si bien la falta de adhesión al tratamiento con tiopurinas puede resultar un problema potencial en el seguimiento de los pacientes con EII, en nuestro estudio no se observan tasas elevadas de no adhesión (6,45%), siendo las cifras similares a los resultados de no adhesión mediante determinación de metabolitos descritos previamente en la literatura<sup>27</sup>. En el abanico de opciones terapéuticas empleadas para la optimización del tratamiento con tiopurinas se encuentra la asociación de alopurinol y dosis bajas de tiopurinas como estrategia para aumentar tanto la eficacia como la tolerabilidad de las segundas, fundamentalmente en aquellos pacientes que presentan una desviación en la ruta metabólica que favorece la síntesis de metabolitos inactivos sobre los activos<sup>25,26</sup>.

Es necesario explicar la razón por la que se decidió que el ajuste era necesario en pacientes con inactividad clínica en los que los marcadores permanecían elevados. Dentro de los objetivos terapéuticos en la EII el clínico se ve en una posición adecuada para ser cada vez más ambicioso, buscando no solo la mejoría sintomática, sino también la normalización de marcadores y, en último término, probablemente la reversión de las lesiones mucosas. En este sentido el control estrecho parece ir aparejado a mejor calidad de vida y mejores resultados clínicos y endoscópicos<sup>28</sup>.

Nuestro estudio presenta importantes limitaciones, la mayoría derivadas de su carácter retrospectivo y del reducido número de pacientes incluidos. Por otro lado, entre sus fortalezas principales se encuentra la ausencia de análisis previos en práctica clínica en nuestro medio. Asimismo, dada la complejidad del metabolismo de las tiopurinas y la inmensa variedad de factores farmacocinéticos y farmacogenómicos implicados, se precisa de más estudios que permitan precisar con mayor exactitud la utilidad e interpretación de los niveles de metabolitos de estos fármacos.

En conclusión, nuestros resultados apoyan la utilización de la determinación de la concentración de 6TGN y 6MMP para optimizar el tratamiento con tiopurinas.

## Conflicto de intereses

Los autores afirman no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: A 30 year review. *Gut*. 2002;50:485–9.
2. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domènech E, Echarri A, Garcia-Planella E, et al., en representación de GETECCU. Recomendaciones GETECCU sobre el uso de tiopurinas en la EII. Revisión de las principales indicaciones, así como aspectos prácticos de seguridad, eficacia y modo de empleo. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:205–21.
3. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabre E, Fluvia L, et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:2061–5.
4. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. CD000067.
5. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:753–67.
6. Quemeneur L, Gerland LM, Flacher M, Ffrench M, Revillard JP, Genestier L. Differential control of cell cycle, proliferation, and survival of primary T lymphocytes by purine and pyrimidine nucleotides. *J Immunol*. 2003;170:4986–95.
7. Amin J, Huang B, Yoon J, Shih DQ. Update 2014: Advances to optimize 6-mercaptopurine and azathioprine to reduce toxicity and improve efficacy in the management of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:445–52.
8. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Théorêt Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;118:705–13.
9. Dassopoulos T, Dubinsky MC, Bentsen JL, Martin CF, Galanko JA, Seidman EG, et al. Randomised clinical trial: Individualised vs. weight-based dosing of azathioprine in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:163–75.
10. González-Lama Y, Bermejo F, López-Sanromán A, García-Sánchez V, Esteve M, Cabriada JL, et al. Thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolite concentrations do not predict clinical outcome in thiopurine-treated inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:544–54.
11. Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, Lewis JD. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;130:1047–53.
12. Dart RJ, Irving PM. Optimising use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Exp Rev Clin Immunol*. 2017;13:877–88.
13. González-Lama Y, Gisbert JP. Monitoring thiopurine metabolites in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol*. 2016;7:301–7.
14. Yarur AJ, Gondal B, Hirsch A, Christensen B, Cohen RD, Rubin DT. Higer thioguanine nucleotide metabolite levels are associated with better long-term outcomes in patients with Inflammatory Bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52:537–44.
15. Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: A review. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1783–800.

16. Wong DR, Coenen MJH, Vermeulen SH, Derijks LJJ, van Marrewijk CJ, Klungel OH, et al. Early assessment of thiopurine metabolites identifies patients at risk of thiopurine-induced leukopenia in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:175.
17. Wong DR, Coenen MJH, Derijks LJJ, Vermeulen SH, van Marrewijk CJ, Klungel OH, et al. Early prediction of thiopurine-induced hepatotoxicity in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2017;45:391.
18. Al Hadithy AF, de Boer NK, Derijks LJ, Escher JC, Mulder CJ, Brouwers JR. Thiopurines in inflammatory bowel disease: Pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. *Dig Liver Dis*. 2005;37:282–97.
19. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;1:514.
20. Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43:29–32.
21. Simsek M, Meijer B, Mulder CJJ, van Bodegraven AA, de Boer NKH. Analytical pitfalls of therapeutic drug monitoring of thiopurines in patients with inflammatory bowel disease. *Ther Drug Monit*. 2017;39:584–8.
22. Mogensen DV, Brynskov J, Ainsworth MA, Nersting J, Schmiegelow K, Steenholdt C, et al. A role for thiopurine metabolites in the synergism between thiopurines and infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2018;12:298–305.
23. López San Román A, Bermejo F, Carrera E, Pérez-Abad M, Boixeda D. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97:249–57.
24. Stocco G, Londero M, Campanozzi A, Martelossi S, Marino S, Malusa N, et al. Usefulness of the measurement of azathioprine metabolites in the assessment of non-adherence. *J Crohn's Colitis*. 2010;4:599–602.
25. Hoentjen F, Seinen ML, Hanauer SB, de Boer NK, Rubin DT, Bouma G, et al. Safety and effectiveness of long-term allopurinol-thiopurine maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:363–9.
26. Coulthard SA, Berry P, McGarrity S, McLaughlin S, Ansari A, Redfern CPF. Azathioprine with allopurinol: Lower deoxythioguanosine in DNA and transcriptome changes indicate mechanistic differences to azathioprine alone. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:946.
27. Bokemeyer B, Teml A, Roggel C, Hartmann P, Fischer C, Schaeffeler E, et al. Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:217–25.
28. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): A multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;390:2779–89.