

# Azathioprine/6-MP/tioguanine + 5-Aminosalicylaten

**M1005**

6-MP = mercaptopurine TPMT = thiopurine-S-methyltransferase  
 6-TGN = 6-thioguaninenucleotiden (= actieve/cytotoxische metabolieten van azathioprine en mercaptopurine), 6-MMPR = 6-methylmercaptopurineribonucleotiden,  
 IBD = inflammatoire darmziekte, RBC = red blood cells, WBC = white blood cells

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
de Graaf P. Br J Pharmacol 2010;160:1083-91. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00731.x.		gemiddelde waarde baseline 6-TGDP, 6-TGTP en 6-MMPR 52 resp. 319 resp. 1676 pmol per $8 \times 10^8$ red blood cells. - 5-ASA 2 g/dag: ↑ gem.waarde 6-TGDP en 6-TGTP, geen wijziging 6-MMPR - ophogen naar 5-ASA 4 g/dag: geen effect gem.waarde 6-TGDP en 6-TGTP; wel ↓ 6-MMPR - na staken 5-ASA: ↓6-TGDP en 6-TGTP, ↑ 6-MMPR - tijdens studie geen wijziging ratio 6-TGTP/(6-TGDP+6-TGTP), wel afname ratio 6-MMPR/6-TGN Regime: patiënten op AZA of 6-MP starten met 5-ASA 2g/dag, opgehoogd naar 4g/dag en dan washout, elke periode 4 weken; 22 patiënten met IBD.	3A
Lowry PW. Gut 2001;49:656-64.	6-MP of azathioprine + mesalazine of sulfasalazine	↑ 6-TGN-spiegel na toevoegen mesalazine of sulfasalazine aan azathioprine of mercaptopurine: - mesalazine: ↑ 74 pmol/ $8 \times 10^8$ RBC's in week 2 - sulfasalazine: ↑ 38 pmol/ $8 \times 10^8$ RBC's in week 8 6-TGN-spiegels schommelen erg: met sulfasalazine 160→180, met mesalazine 130→170. Regime: Crohnpatiënten op azathioprine (n=16) of 6-MP (n=6) krijgen 8 weken mesalazine 4 g/dag (n=10) of sulfasalazine 4 g/dag (n=12). Ook werd leukopenie gezien: met mesalazine WBC $<3.0 \times 10^9/l$ bij 10% en $\leq 3.5 \times 10^9/l$ bij 50% van de patiënten; met sulfasalazine WBC $<3.0 \times 10^9/l$ bij 8% en $\leq 3.5 \times 10^9/l$ bij 50% van de patiënten. Auteurs: niet uit te sluiten dat de klinisch relevante leukopenie ook gevonden was voor patiënten op alleen 6-MP of azathioprine. Incidentie in deze studie ligt echter beduidend hoger dan in klinische trials en observationele studies voor monotherapie. → WFG: vooraf is klinisch belangrijke leukopenie gedefinieerd als WBC $<3.0 \times 10^9/l$ ; achteraf is dit bijgesteld naar $\leq 3.5 \times 10^9/l$ . Bij start hadden alle patiënten WBC $\geq 3.0 \times 10^9/l$ . Aminosalicylaten kunnen ook bloedbeeld-afwijkingen geven. Niet duidelijk of leukopenie gevolg is van interactie, daarom scoren op basis van toename 6-TGN-spiegel, dus A.	3A

<p>Bliddal H. Clin Rheumatol 1987;6:244-50.</p>	<p>azathioprine + sulfasalazine</p> <p>* GIC: afgeleid uit fig.1-2-3</p>	<p>leukopenie bij 4 patiënten met Still's disease na toevoegen sulfasalazine aan azathioprine: #1: WBC* van 7.5 naar nadir 2.7x10<sup>9</sup>/l op dag 15 #2: WBC* van 6 naar nadir 3.1x10<sup>9</sup>/l op dag 8 #3: WBC* van 5 naar nadir 2.8x10<sup>9</sup>/l op dag 90 (!) #4: WBC van 8.1 naar 0.5x10<sup>9</sup>/l op dag 5; na herstel en herstart combinatie in lagere doseringen geen effect op leukocyten. Regime: azathioprine 50-100 mg/dag, sulfasalazine 2 g/dag. Patiënt 1, 2 en 4 werden door olopemde dosering sulfasalazine gedesensibiliseerd, patiënt 1 en 2 vanwege ernstige skin rash na de eerste dosis. Patiënt 4 kreeg uiteindelijk max. 200 mg sulfasalazine per dag. Auteurs: bij patiënten 1-3 daalde aantal leukocyten tijdens behandeling met azathioprine. Deze daling werd versneld door sulfasalazine. Agranulocytose bij patiënt 4 is hoogst waarschijnlijk toe te schrijven aan overdosering azathioprine (50-150 mg/dag) en sulfasalazine (1000 mg/dag). → WFG: scoren op basis van leukopenie en niet op die ene agranulocytose, dus C.</p>	<p>1C</p>
<p>Wong DR. PW Wetenschappelijk Platform 2008;2:62-5.</p>	<p>6-MP of azathioprine + mesalazine</p>	<p>toename 6-TGN-spiegel 4 weken na toevoegen mesalazine aan azathioprine of mercaptopurine: - mesalazine 2 g/dag: ↑243 → 326 pmol/ 8x10<sup>8</sup>RBC's (1.4x) - mesalazine 4 g/dag: ↑243 →396 pmol/8x10<sup>8</sup>RBC's (1.7x) afname 6-TGN-spiegel, 4 weken <u>na staken</u> mesalazine: 396 → 286 pmol/8x10<sup>8</sup>RBC's (28%). Mesalazine had geen invloed op de 6-MMPR-spiegel. Regime: 26 patiënten met IBD op azathioprine gem. 151 mg/dag (n=20) of mercaptopurine gem. 63 mg/dag (n=6). Aantallen leukocyten en trombocyten veranderden niet significant tijdens de verschillende mesalazine-doseringen. Bij 2 patiënten tijdelijk myelodepressie. Bij beiden was 6-TGN-concentratie binnen de therapeutische range (235-490 pmol/8x10<sup>8</sup> RBC's). Auteurs: het mechanisme van de interactie is niet te verklaren. Plausibel: mesalazine en/of Ac-5-ASA remmen specifieke multidrug-resistent transporters, waardoor mogelijk de efflux van de intracellulaire 6-TGN afneemt. Dit leidt tot stijging van de intracellulaire 6-TGN-concentratie bij gelijkblijvende 6-MMPR-concentratie.</p>	<p>3A</p>
<p>Stocco G. Dig Dis Sci 2008;53:3246-9.</p>	<p>azathioprine + mesalazine</p>	<p>- afname spiegel 6-TGN van 375 naar 140 pmol/8x10<sup>8</sup> RBC's en MMPN van 1325 naar 221 pmol/8x10<sup>8</sup> en - afname ratio MMPN/TGN van 3.5 naar 1.6 2 maanden <u>na staken</u> mesalazine bij kind (5) met colitis ulcerosa sinds 1.5 jaar in remissie op azathioprine + sulfasalazine. Na 2 maanden spiegels 6-TGN en MMPN weer binnen therapeutische range, ratio MMPN/TGN 1.1 Regime: azathioprine 3 mg/kg/dag + mesalazine 20 mg/kg/dag. Herstart mesalazine 30 mg/kg/dag. Genotypering: wild type TPMT en ITPA. Tevens relapse colitis ulcerosa, die in remissie komt 2 weken na herstart mesalazine. → WFG: niet duidelijk of deze relapse het gevolg is van staken mesalazine of afname 6-TGN-spiegel; daarom scoren op basis van afname 6-TGN-spiegel, dus score A.</p>	<p>1A</p>

Gilissen LP. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:605-11.	6-MP + mesalazine	afname 6-TGN-spiegel, 4 weken <u>na staken</u> mesalazine van 262-270 naar 209 pmol/8x10 <sup>8</sup> RBC's toename 6-TGN-spiegel 4 weken na herstart mesalazine weer naar 270 pmol/8x10 <sup>8</sup> RBC's Regime: 17 patiënten met IBD op 6-MP gem. 0.78 mg/kg/dag en mesalazine 3 g/dag. Geen verandering TPMT-activiteit of aantal leukocyten (> 3.5x10 <sup>9</sup> /l). Allen homozygoot voor hoge TPMT activiteit. Geen verschil in aantal leukocyten kan komen doordat alle patiënten al langer de combinatie 6-MP + mesalazine gebruikten, patiënten met vroege beenmergtoxiciteit zijn dus geëxcludeerd. De onveranderde TPMP-activiteit is mogelijk een gevolg van de analysemethode. Verhoogde 6-TGN-spiegel kan zowel therapeutisch effect als risico op beenmergdepressie vergroten.	3A
Dewit O. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:79-85.	azathioprine + mesalazine of sulfasalazine	16 patiënten (Crohn), ten minste 3 maanden op azathioprine + sulfasalazine (n=8) of mesalazine (n=8), na 1 studiem maand aminosalicylaate gestaakt: - met aminosalicylaate: 6-TGN spiegel 148 pmol/8x10 <sup>8</sup> RBC's - na staken aminosalicylaate: 6-TGN spiegel 133 pmol/8x10 <sup>8</sup> RBC's Geen verandering TPMT activiteit.	3A

NCI-CTC:	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
leukocyten	3x10 <sup>9</sup> /l	3-2x10 <sup>9</sup> /l	2-1x10 <sup>9</sup> /l	< 1x10 <sup>9</sup> /l	dood

Overig	Stof	Effect
Chouraqui JP. Gastroenterology 1996;110:A883. <i>abstract</i>	azathioprine + mesalazine	ernstige pancytopenie (WBC 0.9x10 <sup>9</sup> /l, RBC 2.1x10 <sup>12</sup> /l, aantal plaatjes 10x10 <sup>9</sup> /l) 4 weken na toevoegen azathioprine 2 mg/kg/dag bij jongen (13) sinds 4 maanden op mesalazine 25 mg/kg/dag vanwege ernstige ulceratieve pancolitis gecompliceerd door cholangitis. Pancytopenie houdt aan tot 5 weken na staken azathioprine. → WFG: niet onderbouwend, niet bekend wat effect is van alleen azathio-prine, geen genotypering gedaan, alleen abstract.
Lewis LD. Clin Pharmacol Ther 1997;62:464-75.	6-MP + olsalazine	Crohnpatiënt op 6-MP 75 mg/dag en olsalazine 1 g/dag: na 9 weken leukopenie (WBC 1.7x10 <sup>9</sup> /l). Herstel na verlaging dosis 6-MP tot 25 mg/dag. Na verhoging dosis olsalazine naar 1750 mg/dag en 6-MP naar 50 mg/dag: tweede episode beenmergsuppressie (WBC 1.3x10 <sup>9</sup> /l); 6-MP en olsalazine gestaakt. Na herstel start 6-MP 12.5 mg/dag: geen problemen en ziekte onder controle. Genotypering: homozygoot wildtype voor allelen die resulteren in lage TPMP activiteit waardoor blootstelling aan 6-MP en toxische metaboliet 6-TGN verhoogd. Auteurs: niet uit te sluiten dat beenmergsuppressie het gevolg is van ofwel alleen 6-MP ofwel alleen olsalazine, of van de combinatie. → WFG: niet onderbouwend, want 1e episode beenmerg- depressie na gelijktijdig starten 6-MP en olsalazine; 2e episode beenmergdepressie na ophogen zowel 6-MP als olsalazine; patiënt met lage TPMT-activiteit.
Green JR. Gastroenterology 1999;117:1513-4 + reactie 2000;119:276.	azathioprine of 6- MP + balsalazide	in theorie zou sulfasalazine vanwege een hogere Cmax eerder een interactie kunnen geven met thiopurines dan olsalazine en mesalazine.
SPC Puri-Nethol, Imuran, Lanvis	azathioprine, 6- MP, tioguanine	patiënten met TPMT-deficiëntie zijn ongewoon gevoelig voor het myelosuppressieve effect van mercaptopurine, azathioprine resp. tioguanine. Dit probleem kan toenemen door co-administratie van TPMT-remmende geneesmiddelen zoals: olsalazine, mesalazine of sulfasalazine.

SPC Salofalk, Salazopyrine, Sulfasalazine Sandoz	azathioprine of 6-MP + mesalazine	mogelijk versterking myelosuppressieve effecten van azathioprine of 6-MP
SPC Salofalk Granu-Stix 21-6-2011	azathioprine, 6-MP, tioguanine + mesalazine	mogelijk versterking myelosuppressieve effecten van azathioprine, 6-MP of tioguanine → GIC: vreemd dat hier wel tioguanine wordt genoemd en bij 'gewoon' Salofalk niet!
Daperno M. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:843-53.	azathioprine + mesalazine	geen verschil in 6-TGN of 6-MMP-spiegels bij patiënten met IBD op azathioprine + 5-aminosalicylaat (n=41) versus patiënten op alleen azathioprine (n=24). Ook in subgroepen met verschillende doseringen 5-aminosalicylaat werd geen verschil gezien. Genotypering: homozygoot wildtype TPMT.

### Opmerkingen

Stockley: extra monitoring WBC when starting therapy with the combination.

PubMed nov.2016: studie de Graaf 2010.

Informatorium: bij eerste 8 weken azathioprine ten minste 1x per week complete bloedbeeldtelling, inclusief trombocyten; vaker bij hogere doses, gestoorde nier-, lever- of beenmergfunctie en ouderen. Na deze periode 1x per 1-3 maanden.

### Tioguanine

Werkgroep Interacties oncologische middelen 18-1-2017: tioguanine koppelen; gezien het werkingsmechanisme lijkt het aannemelijk dat de interactie ook met tioguanine kan optreden. Er is echter geen onderbouwing voor de interactie. Tioguanine wordt ook door TPMT gemethyleerd. Hier waarschuwt het SPC Lanvis voor.

Risicofactoren	verlaagde TPMP-activiteit; 11% van het kaukasische ras heeft verminderde activiteit TPMT, 0.3% heeft sterk verminderde TPMP activiteit (bron: Wong 2008).
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	18 januari 2017