

Azathioprine/6-MP + Infliximab

M1386

6-TGN = 6-tioguanine-nucleotide 6-MMPR = 6-methylmercaptipurineribonucleotides
 IBD = inflammatory bowel disease ZvC = ziekte van Crohn

Onderbouwend	Stof	Effect: toename spiegel 6-TGN	Code
Roblin X. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:917-25. MCV: mean corpuscular volume fL = femtoliter = 10^{-15} l	azathioprine + infiximab	begin → na 1-3 weken → na 3 maanden - spiegel 6-TGN: 277→442→279 (pmol/8x10 ⁸ erythro- cyten) - aantal leukocyten: 4.3→3.6→4.1 (x10 ⁸ /l); GIC: leukocyten in '10 ⁸ /l'?, gebruikelijk is 10 ⁹ /l - MCV: 96.1→98.3→95.3 (fL) Bij klinische respons op infiximab bleek 6-TGN- spiegel ≥400 na 1-3 weken; bij non-responders <257. Regime: azathioprine sinds ≥6 maanden, gem. 2.8 mg/kg plus infiximab 5 mg/kg iv 1x òf 3x; patiënten met ZvC op azathioprine krijgen infiximab 1x bij ileo- colonic ZvC (n=17), of 3x in week 0-2-6 bij ano- perineale ZvC(n=15). Auteurs: spiegel 6-TGN vóór en 3 maanden na 1e toediening infiximab zijn vergelijkbaar, maar significante toename binnen 1-3 weken na 1e infusie.	3A

Overig	Stof	Effect: toename spiegel 6-TGN
SPC Purinethol	6-MP + infiximab	interacties zijn waargenomen tussen azathioprine (prodrug van 6MP) en infiximab. Patiënten die voortdurend azathioprine toegediend kregen, ondervonden transiënte toenames van 6-TGN (een actieve metaboliet van azathioprine) niveaus en afname van het gemiddelde aantal leukocyten in de eerste weken na de infiximab infusie, welke na 3 maanden terugkeerden naar de eerdere niveaus.

Opmerkingen

Stockley: no infiximab dose adjustment appear to be necessary on the concurrent use of AZA or 6-MP, but the long-term benefits of treatment need further study.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	18 januari 2017

Effect: hepatosplenisch T-cellymfoom (HSTCL)

Overig	Stof	Effect: hepatosplenisch T-cellymfoom
SPC Purinethol, Xaluprine	6-MP + TNF- α -antagonisten	gevallen van HSTCL zijn gemeld bij patiënten met IBD (een niet-geregistreerde indicatie) die werden behandeld met azathioprine of 6-MP en die al dan niet gelijktijdig werden behandeld met een TNF-alfa-remmer.
SPC Imuran	azathioprine + TNF- α -antagonisten	zeer zelden: HSTCL bij patiënten met IBD, bij combinatie met anti-TNF-middelen.
SPC Remicade	6-MP + infliximab	HSTCL gemeld bij behandeling met TNF-remmers, inclusief infliximab. Bijna alle patiënten hadden een behandeling gehad met AZA of 6-MP samen met of vlak voor een TNF-blokker. De grote meerderheid van de infliximab-gevallen kwam voor bij patiënten met IBD en de meeste werden gemeld bij adolescenten en jongvolwassen mannen. Het potentiële risico van de combinatie van AZA of 6-MP met Remicade dient zorgvuldig te worden afgewogen. Een risico op het ontwikkelen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld worden met Remicade kan niet worden uitgesloten.
Handleiding behandeling IBD – 2014-2015. www.mdl.nl/uploads/240/1774/Document_volledig_Handleiding_met_literatuur_def.pdf. Geraadpleegd 26-9-16.	azathioprine, 6MP + TNF- α -antagonisten	p.27 Het risico op lymfomen lijkt verhoogd bij combinatie van een anti-TNF antistof met een thiopurine. In een meta-analyse blijkt het gebruik van anti-TNF geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op non-Hodgkin lymfomen in vergelijking met de algemene populatie, waarbij het absolute risico laag blijft (6,1/10.000 patiëntjaren). Studies met een langere cumulatieve follow-up zijn gewenst voor een betere schatting van het risico op het ontstaan van maligniteiten bij behandeling met anti-TNF, met en zonder immunosuppressiva. Anti-TNF therapie wordt geCI geacht bij: maligniteit in de 5 voorgaande jaren voor start met anti-TNF therapie (muv niet-melanoom huidkanker); lymfoproliferatieve aandoeningen; ernstig congestief hartfalen; demyeliniserende neurologische aandoeningen. Conclusie: combinatie van infliximab met een thiopurine (en mogelijk ook andere anti-TNF therapieën en immunosuppressiva) is effectiever dan monotherapie met de afzonderlijke middelen bij ZvC en CU. Indien er een indicatie bestaat voor behandeling met infliximab dan is combinatie met een thiopurine de behandelstrategie van voorkeur. Tav overige anti-TNF therapieën en MTX zijn de gegevens minder eenduidig.
Deepak P. Am J Gastroenterol. 2013;108:99-105. doi: 10.1038/ajg.2012.334. AERS: FDA Adverse Event Reporting System	azathioprine, 6MP + TNF- α -antagonisten	- TNF- α inhibitors: 91 cases of T-cell NHL identified in the FDA AERS and 9 additional cases were identified on MEDLINE search. Sixty-eight of the cases (68%) involved exposure to both a TNF- α inhibitor and an immunomodulator (azathioprine, 6-MP, MTX, leflunomide, cyclosporine). Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) was the most common reported subtype. - thiopurines: 19 cases of T-cell NHL identified in the FDA AERS and 1 additional case on MEDLINE. Reported risk of T-cell NHL was higher with TNF- α inhibitor use in combination with thiopurines (95% CI 4.98-354.09) and thiopurines alone (95% CI 8.32-945.38) but not with TNF- α inhibitor use alone (95% CI 0.13-10.61; P=1.00). Conclusions: risk of T-cell NHL is increased with TNF- α inhibitor use in combination with thiopurines but not with TNF- α inhibitors alone.

<p>Thai A. J Crohns Colitis 2010;4:511-22. doi: 10.1016/j.crohns.2010.05.006.</p> <p>HSTCL = Hepatosplenic T cell lymphoma</p>	<p>IBD en HSTCL</p>	<p>review on HSTCL: > 200 reported cases of HSTCL, only 22 cases are associated with IBD treatment. Clinicians usually reserve immunomodulators and biologics for moderate to severe IBD cases. The ultimate goal of therapy is to control inflammation and therefore allow mucosal healing. We manipulate the immune system with corticosteroids, immunomodulators, and biologics, therefore causing bone marrow suppression. With bone marrow suppression, malignant degeneration may begin through selective uncontrolled cell proliferation, initiating HSTCL development in the genetically susceptible. Conclusion: HSTCL is a rare disease, often with a poor outcome. With the increasing number of reported cases of HSTCL linked to the use of infliximab, adalimumab, and AZA/6-MP, there appears to be an undeniable association of HSTCL development with the use of these agents. When considering the rarity of cases and the multiple complications with uncontrolled disease, however, the benefit of treatment far outweighs the risk.</p>
<p>Mackey AC. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:265-7.</p> <p>AERS: FDA Adverse Event Reporting System</p>	<p>infliximab en HSTCL</p>	<p>HSTCL are rare cancers and comprise 5% of peripheral T cell lymphomas. As of October 5, 2006, the FDA's AERS has received 8 cases of HSTCL in young patients using infliximab to treat IBD (6 of 8 cases fatal outcome). All 8 patients had concomitant immunosuppressant therapy (eg, azathioprine, prednisone). It has not been established that infliximab had an exclusive or primary role in the pathogenesis of these HSTCL cases; however, it appears that patients using this product may be at greater risk for developing this rare lymphoma.</p>
<p>Sinagra E. J Crohns Colitis 2012;6:954-5. [letter to editor]. doi: 10.1016/j.crohns.2012.04.017.</p> <p>ULN = upper limit of normal</p>	<p>6-MP + infliximab</p>	<p>lymphoblastic T-lymphoma (bevestigd na biopsie) bij man (46) met stabiele ileo-colonic ZvC al jaren op infliximab 5 mg/kg en 6-MP 1.5 mg/kg/dag. De man werd opgenomen vanwege 'abrupt onset of obstructive jaundice'. The patient was treated with chemotherapy, but died 10 days after because of an Acinetobacterbaumani pneumonia. Auteurs: Although recently the SONIC2 study showed an advantage of combo therapy compared to monotherapy with azathioprine or infliximab in patient with active CD, the current european and Italian guidelines suggest that thiopurines could be add in the naive patient, but the long-term combination of azathioprine or 6-MP and anti-TNF therapy is best avoided in young people because of the risk of HSTCL.</p>