

Azathioprine/6-MP + adalimumab/certolizumab/ 13412 golimumab

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

| Onderbouwend | Stof | Effect: wijziging spiegel 6-TGN | Code |
|--------------|------|---------------------------------|------|
| -- | | | |

| Overig | Stof | Effect: wijziging spiegel 6-TGN |
|--|------------------------------------|--|
| SPC Purinethol | 6-MP | noemt alleen infliximab, niet de andere TNF- α -antagonisten. |
| Wong DR. J Crohns Colitis 2014;8:120-8. doi: 10.1016/j.crohns.2013.07.004. | azathioprine, 6-MP + adalimumab | begin \rightarrow week 4 \rightarrow week 12 - spiegel 6-TGN: 206 \rightarrow 197 \rightarrow 187 (pmol/8x10 ⁸ ery's); n.s. - " 6-MMPR: 2123 \rightarrow 1643 \rightarrow 2377 (pmol/8x10 ⁸ ery's); n.s. - aantal leukocyten: 8.5 \rightarrow 6.1 (x10 ⁹ /l) (week 12); - MCV, aantal erythrocyten: geen wijziging. Na 12 weken klinische remissie bij 7 van 11 patiënten. Regime: in gebruik azathioprine 1.8 mg/kg (n=4), òf 6-MP 0.77 mg/kg (n=9), plus adalimumab gedurende 12 weken (s.c. 160 mg week 0, 80 mg week 2, vervolgens 40 mg om de week); patiënten met ZvC. Auteurs: geen farmacokinetische interactie gezien. Bij spiegel 6-TGN > 235 (therapeutische drempel) grotere kans op klinische remissie; bij > 490 toename risico op myelotoxiciteit. Bij spiegel 6-MMPR > 5700 mogelijk toename risico op hepatotoxiciteit en falen behandeling. WFG: niet onderbouwend. |

Opmerkingen

Stockley (adalimumab): until more is known, it would seem prudent to bear the possible risk (HSTCL) in mind if concurrent use is necessary.

| | |
|----------------------|--|
| Risicofactoren | |
| Mitigerende factoren | |

| | Interactie | Actie | Datum |
|----------------|------------|-------|-----------------|
| Beslissing WFG | Nee | 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. |

| | | |
|---|---|--|
| <p>SPC's Humira (adalimumab) Cimzia (certolizumab) Simponi (golimumab)</p> | <p>6-MP + TNF-α-antagonisten</p> | <p>HSTCL gemeld bij behandeling met TNF-remmers, inclusief adalimumab. Bijna alle patiënten hadden een behandeling gehad met AZA of 6-MP samen met of vlak voor een TNF-blokker. Enkele gevallen tijdens adalimumabgebruik, deden zich voor bij jonge volwassen patiënten met IBD gelijktijdig behandeld werden met azathioprine of 6-MP.</p> <p>Het potentiële risico van de combinatie van AZA of 6-MP met Humira etc dient zorgvuldig te worden afgewogen. Een risico op het ontwikkelen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld worden met Remicade etc. kan niet worden uitgesloten.</p> |
| <p>Handleiding behandeling IBD – 2014-2015. www.mdl.nl/uploads/240/1774/Document_volledig_Handleiding_met_literatuur_def.pdf. Geraadpleegd 26-9-16.</p> | <p>azathioprine, 6MP + TNF-α-antagonisten</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 de overige anti-TNF therapieën en MTX zijn de gegevens minder eenduidig.</p> |
| <p>Deepak P. Am J Gastroenterol. 2013;108:99-105. doi: 10.1038/ajg.2012.334.</p> <p>AERS: FDA Adverse Event Reporting System</p> | <p>azathioprine, 6MP + TNF-α-antagonisten</p> | <p>- 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.</p> <p>- thiopurines: 19 cases of T-cell NHL identified in the FDA AERS and 1 additional case on MEDLINE.</p> <p>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).</p> <p>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> |

| | | |
|--|---|---|
| <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>SPC Simponi</p> | <p>6-MP/ azathioprine + golimumab</p> | <p>combinatie met immunomodulatoren (azathioprine, 6-MP en MTX) resulteerde in een lager percentage patiënten met antilichamen tegen golimumab dan bij patiënten die golimumab kregen zonder immunomodulatoren</p> |
| <p>SPC Enbrel</p> | <p>etanercept</p> | <p>azathioprine/6-MP niet genoemd. WFG: etanercept is farmacologisch en wat betreft weefselpenetratie niet te vergelijken met infliximab.</p> |