

# Thiopurines

## Synoniemen

Laatst bijgewerkt:

Azathioprine, Imuran, Mercaptopurine, Puri-nethol, Xaluprine, Tioguanine, Thioguanine, Lanvis, 6-thioguaninenucleotide, dinsdag 10 juli 2018 14:02:00  
6-Thioguaninenucleotiden, 6-Methylmercaptopurine, 6-TGN, 6-MMP

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Geldt voor: patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD; ziekte van Crohn, colitis ulcerosa), auto-immuun hepatitis.

Geneesmiddelen: azathioprine (AZA, Imuran®), mercaptopurine (6-MP, PuriNethol®), tioguanine (6-TG, Thiosix®, Lanvis®).

Monstermateriaal: lithium-heparine buis; bepaling in erythrocyten.

Afnametijdstip: niet kritisch, dalspiegel wordt meestal aangehouden.

Bewaarcondities: koelkast (2-8°C; niet vriezen indien het monster niet opgewerkt is). De monsters zijn instabiel: binnen 72 uur insturen (niet op vrijdag of in weekeinde).

Interpretatie: interpretatie is afhankelijk van de gebruikte analysemethode en geneesmiddel. Zie referentiewaarden.

## Inleiding

Thiopurines zijn van oudsher cytostatica voor behandeling van (kinder)leukemie en solide orgaantransplantaties, maar hebben ook een vaste plaats verworven als immunosuppressivum bij chronische immuun-gemedieerde aandoeningen als onder andere ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, autoimmuun hepatitis en pemphigus vulgaris. Gezien het complexe metabolisme van de geneesmiddelen en een delicate balans tussen therapeutisch effect en het optreden van (ernstige) bijwerkingen (beenmergsuppressie, leverschade, pancreatitis) is het zinvol om periodiek de thiopurinemetabolieten in bloed te meten.[16-18] In de praktijk worden bij IBD alleen azathioprine en mercaptopurine gebruikt; 6-thioguanine wordt vooralsnog alleen in studieverband gebruikt vanwege de onduidelijkheden m.b.t. de incidentie van nodulaire regeneratieve hyperplasie van de lever. [11;19]

Recent is Thiosix® geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa van patiënten die onvoldoende respons vertonen, dan wel intolerant zijn voor de conventionele thiopurines AZA en MP. Thiosix® is onderworpen aan aanvullende monitoring, waarbij wordt verzocht om alle bijwerkingen te melden om aanvullende veiligheidsinformatie te verwerven. [SPmC ThioSix, juni 2017, CBG-meb]

Vanwege het iets complexere metabolisme van AZA wordt in de literatuur en de praktijk vaak de voorkeur gegeven aan een equivalente dosis mercaptopurine in plaats van azathioprine. De behandeling met mercaptopurine is een goed alternatief voor patiënten met azathioprine gerelateerde leverschade.[20;21]

De equivalente dosering kan worden berekend op basis van het molecuulgewicht van beide verbindingen (Mw 6-MP: 152.18 g/mol; Mw AZA: 277.27 g/mol; dosering 6-MP = 0,5 x dosering AZA).

## Doseringsrichtlijnen

Azathioprine bij ziekte van Crohn en colitis ulcerosa: oraal: volwassenen en kinderen aanvankelijk 1-3 mg/kg lich.gewicht per dag in 1 of meer doses, bij therapeutisch resultaat en op geleide van de hematologische tolerantie dosering verlagen tot de laagst mogelijke effectieve dosering; een behandelingsduur van ten minste 12 maanden moet worden overwogen omdat een klinisch effect niet binnen 3-4 maanden te verwachten is; volgens het NKFK kinderen met de ziekte van Crohn 2.5 mg/kg lich.gewicht 1x per dag.

Mercaptopurine bij ernstige colitis ulcerosa of ziekte van Crohn: oraal (1-water): volwassenen 1.5 mg/kg lich.gewicht 1x per dag; kinderen volgens het NKFK 1-1.5 mg/kg lich.gewicht 1x per dag.

Bij combinatie met allopurinol: de dosering van mercaptopurine verlagen tot een kwart of een derde van de oorspronkelijke dosering. Bij leverfunctiestoornis eventueel de dosering verlagen.

Tioguanine bij Inflammatoire darmziekten: oraal (als 0.5-water): op grond van beperkte gegevens volwassenen 0.3 mg/kg lich.gewicht per dag, max. 25 mg per dag. Bij leverfunctiestoornis dosering zo nodig verlagen.

## Referentiewaarden

Bij ziekte van Crohn en colitis ulcerosa

### Analysemethode

Lennard [1] Dervieux [2] eenheid Referentie

Azathioprine/mercaptopurine:

		Lennard [1]	Dervieux [2]	eenheid	Referentie
therapeutisch	6-TGN	230-450	300-600	pmol/8*10 <sup>8</sup> RBC	[3-8]
	6-MMP/6-TGN ratio	< 25	< 20		
toxisch	6-TGN	> 450	> 600	pmol/8*10 <sup>8</sup> RBC	[9]
	6-MMP	> 5700	> 5700	pmol/8*10 <sup>8</sup> RBC	[5;9;10]

Tioguanine

therapeutisch	6-TGN	230-1000	300-1250	pmol/8*10 <sup>8</sup> RBC	[11;12]
toxisch	6-TGN	> 2000	> 2600	pmol/8*10 <sup>8</sup> RBC	[11-14]

De therapeutische ranges van 6-TGN en 6-MMP metabolieten zijn hoofdzakelijk gebaseerd op studies die gebruik maakten van de analysemethode van Lennard & Singleton. [1,5,6,18] Een andere veelgebruikte methode is de minder bewerkelijke analysemethode van Dervieux & Bouliou. [2]

De gebruikte analysemethode heeft grote invloed op het referentiegebied, waardoor de opbrengst aan 6-TG afkomstig van de 6-TGN metabolieten bij de Dervieux-methode 1,4 x zo hoog is als die van Lennard-methode.[15] De oorzaak hiervan ligt onder andere bij de mate van hydrolyse van de fosfaatgroepen dat per analysemethode verschilt. [15]

Er lijkt geen of een minder groot verschil te zijn in 6-MMP-waarden tussen beide methoden. In Nederland wordt voornamelijk de methode van Dervieux & Bouliou toegepast.

Uit recent onderzoek van 8 Nederlandse laboratoria blijkt dat de omrekeningsfactor voor de referentiewaarden van Lennard naar Dervieux-Bouliou ligt tussen 1,2-1,4 (data nog niet gepubliceerd). De resultaten liggen daarmee in lijn met eerder gepubliceerde data van Shipkova *et al.* [15]

In bovenstaande tabel zijn de referentiewaarden voor de Lennard – en Dervieux- methode weergegeven, waarbij is gerekend met een gemiddelde factor van 1,3.

\* NB: Van belang is op te merken dat de omrekeningsfactor voor de Dervieux-methode per laboratorium kan verschillen. Om deze reden dient het referentiegebied voor 6-TGN en 6-MMP door ieder laboratorium afzonderlijk te worden vastgesteld.

## Spiegelafname

Bij chronische gebruikers is het moment van afname niet kritisch. Patiënten zijn na 4 weken over het algemeen op steady-state: eerdere bepaling is niet echt zinvol behalve voor vaststellen van de therapietrouw. Afname in lithium-heparine buis. Aangezien de gemeten spiegel gecorreleerd wordt aan het aantal erythrocyten, mag het bloedmonster niet gestold of gehemolyseerd zijn. Verkeerde bewaaromstandigheden kan de uitslag van de analyse sterk beïnvloeden. De afname van de 6-TGN concentratie na 7 dagen bewaren bij kamertemperatuur is 50%, bij 7 dagen bewaren in de koelkast (2-8°C) is dat 10%.[21] Bloedmonsters moeten na afname koel worden bewaard en bij voorkeur gekoeld worden verstuurd naar externe laboratoria.

Metabolieten, vooral 6-TGN, zijn stabiel bij invriezen. Vanwege rapportage per aantal erythrocyten is bij laatstgenoemde bewaarconditie voorafgaande opwerking van het monster en bepaling van het aantal cellen per volume noodzakelijk.

## Interpretatie resultaten

## Azathioprine/mercaptopurine

Alle hieronder genoemde waarden zijn bepaald met de Lennard methode. De klinische effectiviteit van thiopurines bij IBD is gerelateerd aan de vorming van actieve thiopurine metabolieten. Hogere intra-erythrocyt 6-TGN concentraties zijn gecorreleerd aan betere response op thiopurine therapie.[3] In een studie bij pediatrische IBD patiënten gaven 6-TGN concentraties hoger dan  $235 \text{ pmol/8} \times 10^8$  erythrocyten (RBC) een significant betere therapeutische respons ( $p < 0,001$ )[5]. Sindsdien zijn er verschillende prospectieve studies uitgevoerd en de 6-TGN drempelwaarde is waarschijnlijk  $235\text{--}250 \text{ pmol/8} \times 10^8$  RBC[3-8]. In een andere studie is een 6-TGN concentratie van  $292 \text{ pmol/8} \times 10^8$  RBC geassocieerd met een positieve voorspellende waarde van 85,7% voor klinische respons[36]. Uit een meta-analyse wordt geconcludeerd dat patiënten met 6-TGN concentraties boven  $230\text{--}260 \text{ pmol/8} \times 10^8$  RBC meer waarschijnlijk in remissie zijn (62%) dan degene met concentraties onder deze drempelwaarde(36%).[9]

De klinische respons in de grootste prospectieve multicenter met 207 IBD patiënten was echter significant beter bij 6-TGN concentraties groter dan  $100 \text{ pmol/8} \times 10^8$  RBC (74% tegen 46%,  $p = 0,0017$ ).[35] Ook Lowry et al. in een retrospectieve studie en González-Lama et al. in een prospectieve studie, konden een correlatie tussen 6-TGN concentraties en klinische effectiviteit niet bevestigen, waarschijnlijk door een andere bepalingmethode, inclusie bias of methodologische tekortkomingen.[42-44]

Een hypothese om deze tegenstrijdige resultaten te verklaren is dat één nucleotide in het bijzonder, 6-TGTP, is gerelateerd aan thiopurine activiteit en klinische uitkomst.[45] De bepaling van 6-TGTP zou meer relevant zijn voor de monitoring van thiopurine therapie. De overheersende aanwezigheid van 6-TGTP, geassocieerd met een 6-TGDP aandeel van minder dan 15% van het totale 6-TGN, is een voorspellende factor voor een goede therapeutische respons op thiopurines. [45]

Levertoxiciteit lijkt gerelateerd te zijn aan de aanwezigheid van hoge concentraties gemethyleerde metabolieten, in het bijzonder 6-MMP.[3;5;6;16;46-48] Omdat TPMT activiteit in de lever vergelijkbaar is met de activiteit in de erythrocyten, suggereert dit dat een hoge TPMT activiteit een mogelijk bepalende factor is voor thiopurine geïnduceerde levertoxiciteit. [49;50] In een prospectieve studie met pediatrische IBD patiënten is een drempelwaarde van  $5700 \text{ pmol/8} \times 10^8$  RBC vastgesteld, waarboven er een verhoogd risico is op levertoxiciteit.[5] Ook andere studies laten een positieve correlatie ( $p < 0,001$ ) zien tussen hogere 6-MMP(R) concentraties en hogere transaminases.[48;51] Echter, in een prospectieve studie met 74 IBD patiënten, van wie 12,2% 6-MMP concentraties hoger dan  $5700 \text{ pmol/8} \times 10^8$  RBC had, ontwikkelde geen enkele patiënt levertoxiciteit.[52] En ook in een studie van Reinshagen et al., waar bij 28% van de patiënten ( $n=71$ ) 6-MMP(R) concentraties hoger dan  $10.000 \text{ pmol/8} \times 10^8$  RBC werd gemeten, is geen levertoxiciteit gerapporteerd.[53] De duur van de blootstelling aan hoge 6-MMP concentraties zou een belangrijke parameter kunnen zijn, alsmede nog niet geïdentificeerde factoren.[5]

## Tioguanine

Een verband tussen intra-erythrocyt 6-TGN concentraties en response op tioguanine therapie is niet aangetoond.[14;54] De referentiewaarden zijn daarom afgeleid van de concentraties die worden gemeten bij de in Nederland gebruikelijke dosis van 20 mg tioguanine. Een mediane concentratie van  $1388 \text{ pmol/8} \times 10^8$  RBC (bereik: 275–2073) werden gemeten na 16 weken 20-100 mg tioguanine.[12] Ook de Boer et al. vinden een grote spreiding in de 6-TGN concentraties na een mediane dosis van 20 mg tioguanine: gemiddeld  $621 \pm 349 \text{ pmol/8} \times 10^8$  RBC, bereik: 34-1653  $\text{pmol/8} \times 10^8$  RBC (Dervieux methode). [55] Derijks et al. vinden met de Lennard methode hogere 6-TGN concentraties bij 1 dd 20 mg, gemiddeld  $937 \pm 325 \text{ pmol/8} \times 10^8$  RBC.[11] De European 6-TG Working Party doet ook geen aanbeveling over de na de streven 6-TGN concentraties, maar adviseert een standaard tioguanine dosis van maximaal 25 mg/dag.[54] Een relatie tussen 6-TGN concentraties en toxiciteit is niet aangetoond.[11-14] De European 6-TG Working party adviseert monitoring van de parameters: bloedbeeld; ALAT; ASAT; Alkalische fosfatase; GGT, bilirubine en C-reactief proteïne bij start therapie en 1, 2, 4, 8, 12 weken en daarna iedere 3 maanden.

# Therapeutische hulpstoffen

## Allopurinol

Het toevoegen van de XO remmer allopurinol is een optimalisatie strategie bij patiënten met een preferentieel 6-MMP metabolisme ("scheve metaboliseerders" of "skewing") die bijwerkingen ontwikkelen ten gevolge van te hoge 6-MMP concentraties (inclusief levertoxiciteit). Een hoge TPMT activiteit kan resulteren in een ongunstige metaboliet ratio 6-MMP/6-TGN, leidend tot suboptimale 6-TGN concentraties en daarmee onvoldoende respons. De interactie thiopurine-allopurinol verschuift het 6-MP metabolisme richting 6-TGN metabolieten. De combinatie allopurinol met azathioprine leidt tot verlaagde 6-MMP(R) concentraties en kan levertoxiciteit en andere bijwerkingen voorkomen.[56-59]

## Mesalazine

Een andere benadering om 6-TGN concentraties te verhogen is de toevoeging van mesalazine (5-aminosalicylzuur, 5-ASA). Deze combinatie wordt frequent toegepast bij met name colitis ulcerosa patiënten, voornamelijk vanwege het additionele lokaal anti-inflammatoire effect van 5-ASA.[64] Het thiopurine metabolisme verschuift onder invloed van 5-ASA, met verhoogde 6-TGN concentraties tot gevolg.[65;66] De toevoeging van mesalazine gedurende 4 weken verhoogde de 6-TGN concentratie van  $243 \text{ pmol/8} \times 10^8$  RBC tot  $326 \text{ pmol/8} \times 10^8$  RBC (2 gram 5-ASA,  $p = 0,001$ ) and to  $396 \text{ pmol/8} \times 10^8$  RBC (4 gram 5-ASA,  $p = 0,011$ ), met constante 6-MMP(R) concentratie.[67] Door de combinatie zal waarschijnlijk zowel de klinische effectiviteit als beenmergtoxiciteit toenemen. De verhoging van de 6-TGN concentratie wordt vooral veroorzaakt door verhoogde concentratie 6-TGDP and 6-TGTP, waarbij de laatste metaboliet het farmacologisch effect van thiopurines controleert.[68] Hoewel een in vitro inhibitie van TPMT door 5-ASA is beschreven[65;69], zijn de in vivo effecten van 5-ASA co-medicatie op 6-MMP(R) concentraties tegenstrijdig.[35;67;70;71] Het onderliggende mechanisme is nog niet opgehelderd. Er is geen klinisch bewijs dat het toevoegen van 5-ASA leidt tot betere ziekte controle.[72]

## Toxiciteit

De belangrijkste bijwerkingen zijn: beenmergdepressie: leukopenie, trombocytopenie, anemieën, pancreatitis, hepatotoxiciteit. [23-25] Er is een relatie met de concentraties 6-TGN en 6-MMP (zie interpretatie resultaten)

## Achtergrondinformatie

-

## Interacties

### **TDM adviezen**

#### **Groep 1 – patiënten met onvoldoende therapietrouw**

Niet aantoonbare of zeer lage concentraties 6-TGN en 6-MMP worden waarschijnlijk veroorzaakt door therapieontrouw. Bespreken van therapietrouw en therapie educatie is noodzakelijk.

#### **Groep 2 – patiënten met thiopurine onderdosering**

Deze patiënten hebben subtherapeutische concentraties van zowel 6-TGN en 6-MMP. Escalatie van thiopurine dosis kan de kans op remissie vergroten.

#### **Groep 3 – patiënten die farmacologisch resistent zijn tegen thiopurines**

Lage 6-TGN concentraties en slechte of geen respons op standaard thiopurine doses zijn soms geassocieerd met een hoge TPMT activiteit. De patiënten kunnen een hoge 6-MMP/6-TGN ratio vertonen. Verhoging van de thiopurine dosis kan de patiënten blootstellen aan hoge 6-MMP(R) concentraties en hepatotoxiciteit. Voordat wordt een geneesmiddel uit een andere farmacotherapeutische klasse wordt geprobeerd, kan de behandeling worden geoptimaliseerd door 100 mg allopurinol toe te voegen en gelijktijdig de thiopurine dosis te verlagen tot 25-50% van de oorspronkelijke dosis. Intensieve monitoring op bloedbeeld en leverfuncties zijn dan noodzakelijk. Herhaal de meting van 6-TGN en 6-MMP 4 weken nadat allopurinol is toegevoegd.

#### **Groep 4- patiënten met deficiënte TPMT activiteit**

Hoge 6-TGN concentraties geven een groot risico op beenmergtoxiciteit. De lage 6-MMP/6-TGN ratio is geassocieerd met intermediale (heterozygote) of lage/afwezige (homozygote) TPMT activiteit. Bij deze patiënten moet de thiopurine tijdelijk worden gestaakt en de dosis bij hervatten worden verlaagd. Herhaal de meting van 6-TGN en 6-MMP 4 weken na dosisverlaging.

#### **Groep 5 – Patiënten met thiopurine overdosis of refractaire ziekte.**

Hoge 6-TGN en 6-MMP(R) concentraties kunnen een thiopurine overdosering aan het licht brengen. Dit kan leiden tot beenmerg en/of levertoxiciteit. Als de patiënt ondanks hoge 6-TGN concentraties gedurende 3-6 maanden behandeling nog actieve IBD heeft, moet de behandeling met een geneesmiddel uit een andere farmacotherapeutische klasse worden overwogen.

#### **Groep 6 – Patienten met bijwerkingen**

Als dit gepaard gaat met een hoge 6-MMP/6-TGN ratio ("skewing"), kan allopurinol worden toegevoegd. Ook kan de dosis worden verdeeld over de dag.[73]

## PK parameters

Azathioprine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd en in hoge mate tijdens de eerste passage door de lever gemetaboliseerd tot mercaptopurine en nitromethylimidazool.

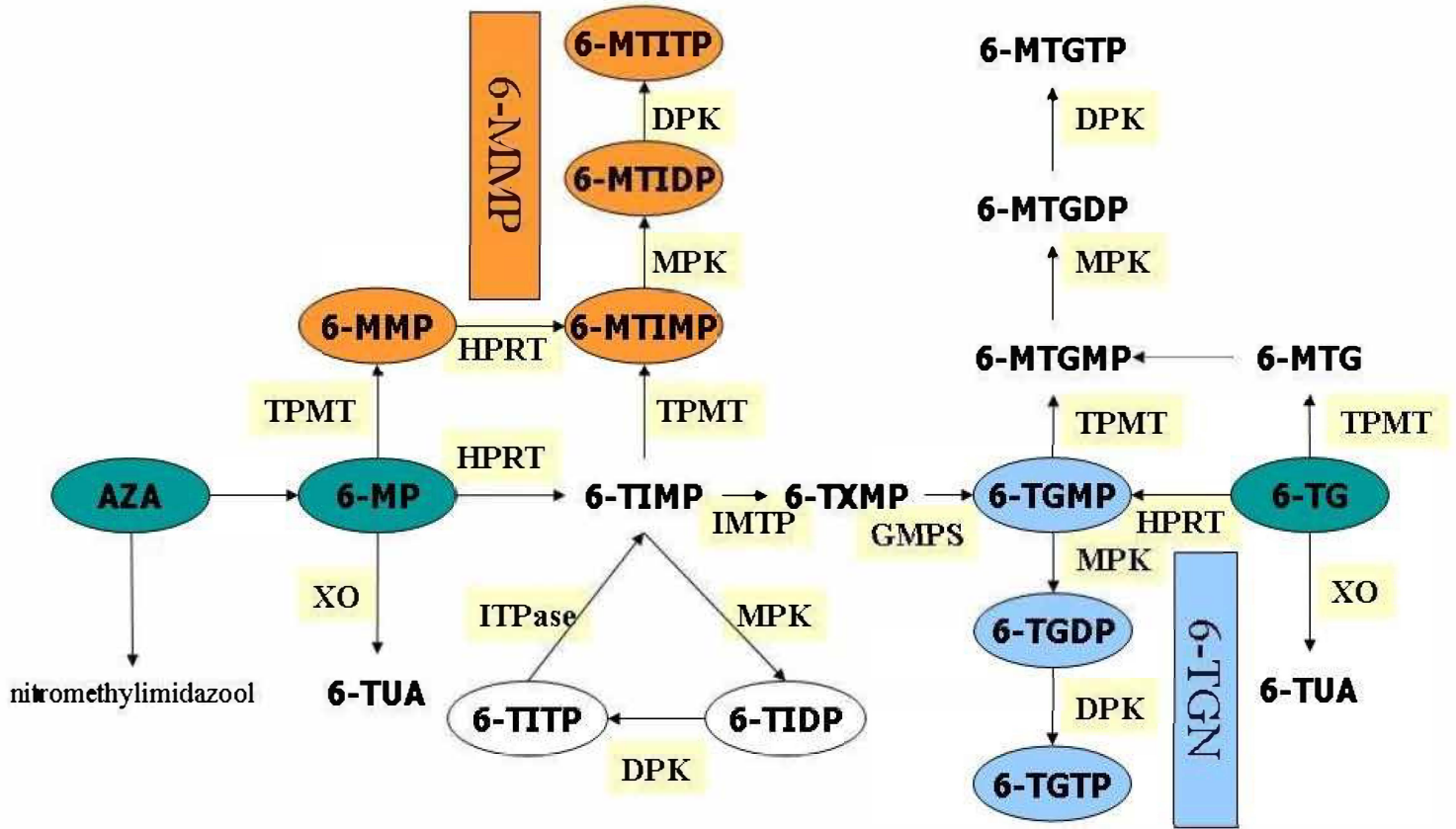
De absorptie van mercaptopurine na orale toediening is onvolledig en variabel; gewoonlijk wordt ong. 50% van de dosis geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid is zeer variabel, ong. 16% (spreiding 5-37%). De C<sub>max</sub> wordt na ong. 2 uur bereikt (spreiding 0.5-4 uur).

Zowel azathioprine als mercaptopurine worden voor ong. 30% aan serumeiwitten gebonden.

De plasma halfwaardetijden van AZA en MP zijn erg kort, ongeveer twee uur, mede door de snelle intracellulaire opname in o.a. erythrocyten en omzetting in de actieve 6-TGN metabolieten. Deze metabolieten hebben een veel langere halfwaardetijd van ongeveer 5 dagen vanwege de intracellulaire opname ('trapping'). De eliminatie hiervan is onder meer afhankelijk van de levensduur en regeneratie van de erythrocyt (ongeveer 30 dagen).

## Metabolisme

Het metabolisme van de thiopurines is weergegeven in figuur 1.



Figuur 1. AZA: azathioprine; 6-MP: mercaptopurine; 6-MMP: 6-methylmercaptopurine; 6-TUA: 6-thiourinezuur; 6-MTIMP+6-MTIDP+6-MTITP: 6-methylmercaptopurineribonucleotiden; 6-TIMP: 6-thioinosinemonofosfaat; 6-TIDP, 6-thioinosine difosfaat; 6-TITP, 6-thioinosine trifosfaat; 6-TXMP: 6-thioxanthosinemonofosfaat; 6-TGMP:+6-TGDP+6-TGTP: 6-thioguaninenucleotiden (6-TGN); 6-MTGMP+6-MTGDP+6-MTGTP: 6-methylguaninenucleotiden; 5-TUA: ;XO: xanthine oxidase; TPMT: thiopurinemethyltransferase; HPRT: hypoxanthinefosforibosyltransferase; IMPD: iosinemonofosfaatdehydrogenase; GMPS: guanosinemonofosfaatsynthetase; MPK: monofosfaatkinase; DPK: difosfaatkinase; ITPase

Na absorptie wordt azathioprine grotendeels (90%) omgezet in mercaptopurine (6-MP), waarschijnlijk door glutathione S-transferase (GST).[26;27] Door drie parallelle enzymatische processen wordt 6-MP omgezet in 6-thiourinezuur door xanthine oxidase (XO), 6-thiosine 5'-monofosfaat (6-TIMP) of tot 6-methyl-mercaptopurine (6-MMP) en 6-methyl-mercaptopurine ribonucleotide via thiopurine methyltransferase (TPMT).[28-30] 6-Thioinosinemonofosfaat (6-TIMP), kan verder worden omgezet in 6-thioxanthosine-monofosfaat (6-TXMP) door inosine monofosfaat dehydrogenase (IMPD). Via het enzym guanosine monofosfaat synthetase (GMPS) wordt uiteindelijk 6-thioguanine-monofosfaat (6-TGMP) gevormd dat door kinases verder wordt gefosforyleerd tot 6-thioguanine-difosfaat (6-TGDP) en 6-thioguanine-trifosfaat (6-TGTP). De metabolieten 6-TGMP, 6-TGDP en 6-TGTP samen vormen de 6-thioguaninenucleotides (6-TGN), waarvan de grootste bijdragen geleverd worden door 6-TGTP (+/-80%) en 6-TGDP (+/-16%). Ook de afzonderlijke 6-TGN metabolieten kunnen weer door TPMT gemethyleerd worden.

6-TIMP wordt gefosforyleerd via monofosfaat kinase tot 6-thioinosine-difosfaat (6-TIDP) en via difosfaat kinase vervolgens tot 6-thioinosine-trifosfaat (6-TITP) en uiteindelijk via hydrolyse terug naar 6-TIMP via inosine trifosfaat pyrofosfatase (ITPase).[31]

Het metabolisme van tioguanine (6-TG) verschilt van de azathioprine en mercaptopurine (figuur 1). 6-TG wordt omgezet tot de therapeutisch actieve metaboliet 6-TG nucleotides (6-TGN), zonder snelheidsbeperkende intermediaire metabole stappen en de resulterende metabolieten.[32]

Tioguanine is een slecht substraat voor TPMT, waardoor er weinig gemethyleerde metabolieten (6-methyl mercaptopurine ribonucleotides [6-MMPR]) worden gevormd. Deze metabolieten zijn gecorreleerd met 6-MP/AZA levertoxiciteit[5]. In de IBD literatuur wordt verondersteld dat 6-TG een alternatieve thiopurine is bij patiënten die bijwerkingen hebben op 6-MP/AZA of bij therapieresistentie.[32-34]

## Farmacogenetica

## TPMT

De TPMT activiteit is een belangrijke determinant voor de klinische response. Ansari *et al.* lieten zien dat een TPMT activiteit onder 35 pmol/uur/mg hemoglobine geassocieerd was met een grotere kans op klinische respons (81% vs. 43%;  $P < 0.001$ )[35]. Ook Cuffari *et al.* vonden in een prospectieve studie bij 43 patiënten dat TPMT activiteit onder 15,3 U/ml RBC is geassocieerd met een zesvoudig hogere respons op AZA.[36] Omgekeerd is er een hoog risico op resistentie tegen azathioprine en mercaptopurine bij patiënten met een hoge TPMT activiteit[24]. De conventionele AZA dosis (2,0 – 2,5 mg/kg/dag) is bij deze patiënten waarschijnlijk te laag om therapeutische 6-TGN concentraties te bereiken. In de Kaukasische populatie is de TPMT-activiteit bij ongeveer 90% normaal; bij 10% matig werkend en 0,3% heeft een vrijwel geen functionerend TPMT-enzymstelsel. Voor mensen van (Afro-)Amerikaanse afkomst geldt globaal dezelfde verdeling, zij het dat de TPMT-activiteit ongeveer 17% lager is. In de Aziatische populatie geldt een bi-modale verdeling met voornamelijk normale en ultra-trage metabolisatoren. Laatstgenoemde groep heeft zeer hoge 6-TGN spiegels en heeft grote kans op ernstige bijwerkingen als leukopenie. A priori bepaling van genotypen alsmede wekelijkse bloedbeeldbepalingen bij aanvang van de therapie wordt toegepast om de risico's te verminderen.[37-39]

Voor meer achtergrondinformatie over TPMT en genotypering wordt verwezen naar <http://tdm-monografie.org/fgmonografie/thiopurine-s-methyltransferase>

## ITPase

ITPase hydrolyseert 6-thioinosine trifosfaat (6-TITP) tot 6-thioinosine monofosfaat (6-TIMP)[10]. Een ITPase deficiëntie leidt tot accumulatie van 6-TITP[25]. Een genetische mutatie, 94C>A (Pro32 tot Thr) is geassocieerd met volledig deficiënte enzym activiteit. Het optreden van volledige deficiëntie komt in de Aziatische populatie (19%) vaker voor dan in de (Afro-)Amerikaanse en Kaukasische bevolking (6-7%).[40] ITPase deficiëntie is mogelijk geassocieerd met griepachtige klachten, roodheid/rash en pancreatitis.[25;35;41]

## Populatiemodellen

-

## Literatuur

1. Lennard L, Singleton HJ. High-performance liquid chromatographic assay of the methyl and nucleotide metabolites of 6-mercaptopurine: quantitation of red blood cell 6-thioguanine nucleotide, 6-thioinosinic acid and 6-methylmercaptopurine metabolites in a single sample. *J Chromatogr.* 1992;583:83–90. Dervieux T, Bouliou R. Simultaneous determination of 6-thioguanine and methyl 6-mercaptopurine nucleotides of azathioprine in red blood cells by HPLC. *Clin.Chem.* 1998; 44:551-555.
2. Dervieux T, Bouliou R. Simultaneous determination of 6-thioguanine and methyl 6-mercaptopurine nucleotides of azathioprine in red blood cells by HPLC. *Clin.Chem.* 1998; 44:551-555.
3. Cuffari C, Theoret Y, Latour S, Seidman G. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. *Gut* 1996; 39:401-406.
4. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48:642-646.
5. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Theoret Y, Seidman EG. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118:705-713.
6. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122:904-915.
7. Gupta P, Gokhale R, Kirschner BS. 6-mercaptopurine metabolite levels in children with inflammatory bowel disease. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 2001; 33:450-454.
8. Wright S, Sanders DS, Lobo AJ, Lennard L. Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53:1123-1128.
9. Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, Lewis JD. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 130:1047-1053.
10. Chouchana L, Narjoc C, Beaune P, Lorient MA, Roblin X. Review article: the benefits of pharmacogenetics for improving thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2012; 35:15-36. Derijks LJJ, de Jong DJ, Gilissen LPL, Engels LGJB, Hooymans PM, Jansen JBMJ, Mulder CJJ. 6-Thioguanine seems promising in azathioprine- or 6-mercaptopurine-intolerant inflammatory bowel disease patients: A short-term safety assessment. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 2003; 15:63-67.
11. Derijks LJJ, de Jong DJ, Gilissen LPL, Engels LGJB, Hooymans PM, Jansen JBMJ, Mulder CJJ. 6-Thioguanine seems promising in azathioprine- or 6-mercaptopurine-intolerant inflammatory bowel disease patients: A short-term safety assessment. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 2003; 15:63-67.
12. Dubinsky MC, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA. An open-label pilot study using thioguanine as a therapeutic alternative in Crohn's disease patients resistant to 6-mercaptopurine therapy. *Inflamm.Bowel.Dis.* 2001; 7:181-189.
13. Gilissen LPL, Derijks LJJ, Driessen A, Bos LP, Hooymans PM, Stockbrugger RW, Engels LGJB. Toxicity of 6-thioguanine: no hepatotoxicity in a series of IBD patients treated with long-term, low dose 6-thioguanine. Some evidence for dose or metabolite level dependent effects? *Dig.Liver Dis.* 2007; 39:156-159.
14. Herrlinger KR, Fellermann K, Fischer C, Kreisel W, Deibert P, Schoelmerich J, Fleig WE, Ruhl A, Reinshagen M, Greinwald R, Stange EF, Schwab M. Thioguanine-nucleotides do not predict efficacy of thioguanine in Crohn's disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2004; 19:1269-1276.
15. Shipkova M, Armstrong VW, Wieland E, Oellerich M. Differences in nucleotide hydrolysis contribute to the differences between erythrocyte 6-thioguanine nucleotide concentrations determined by two widely used methods. *Clin.Chem.* 2003; 49:260-268.
16. Gilissen LPL, Derijks LJJ, Bos LP, Verhoeven HMJM, Bus PJ, Hooymans PM, Engels LGJB. Some cases demonstrating the clinical usefulness of therapeutic drug monitoring in thiopurine-treated inflammatory bowel disease patients. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 2004; 16:705-710.

17. Gilissen LPL, Derijks LJJ, Bos LP, Bus PJ, Hooymans PM, Engels LGJB. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease and established azathioprine therapy. *Clin. Drug Invest.* 2004; 24:479-486.
18. Gilissen LPL, Wong DR, Engels LGJB, Bierau J, Bakker JA, Paulussen ADC, Romberg-Camps MJ, Stronkhorst A, Bus P, Bos LP, Hooymans PM, Stockbrugger RW, Neef C, Masclee AAM. Therapeutic drug monitoring of thiopurine metabolites in adult thiopurine tolerant IBD patients on maintenance therapy. *J. Crohn's Colitis* 2012; 6:698-707.
19. Derijks LJJ, Gilissen LPL, de Boer NKH, Mulder CJJ. 6-Thioguanine-related hepatotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: Dose or level dependent? [5]. *J. Hepatol.* 2006; 44:821-822.
20. Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Algaba A, Van-Domselaar M, Gisbert JP, Garcia-Garzon S, Garrido E, Piqueras B, De La PG, Guerra I. Mercaptopurine rescue after azathioprine-induced liver injury in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31:120-124.
21. Hindorf U, Johansson M, Eriksson A, Kvifors E, Almer SH. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29:654-661.
22. de Graaf P, Vos RM, de Boer NHK, Sinjewel A, Jharap B, Mulder CJJ, van Bodegraven AA, Veldkamp AI. Limited stability of thiopurine metabolites in blood samples: Relevant in research and clinical practise. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2010; 878:1437-1442.
23. Schwab M, Schaffeler E, Marx C, Fischer C, Lang T, Behrens C, Gregor M, Eichelbaum M, Zanger UM, Kaskas BA. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. *Pharmacogenetics* 2002; 12:429-436.
24. Ansari A, Hassan C, Duley J, Marinaki A, Shobowale-Bakre EM, Seed P, Meenan J, Yim A, Sanderson J. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16:1743-1750.
25. Marinaki AM, Ansari A, Duley JA, Arenas M, Sumi S, Lewis CM, Shobowale-Bakre e, Escuredo E, Fairbanks LD, Sanderson JD. Adverse drug reactions to azathioprine therapy are associated with polymorphism in the gene encoding inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). *Pharmacogenetics* 2004; 14:181-187.
26. Eklund BI, Moberg M, Bergquist J, Mannervik B. Divergent activities of human glutathione transferases in the bioactivation of azathioprine. *Mol. Pharmacol.* 2006; 70:747-754.
27. Kurtovic S, Grehn L, Karlsson A, Hellman U, Mannervik B. Glutathione transferase activity with a novel substrate mimics the activation of the prodrug azathioprine. *Anal. Biochem.* 2008; 375:339-344.
28. Louis E, Belaiche J. Optimizing treatment with thioguanine derivatives in inflammatory bowel disease. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2003; 17:37-46.
29. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 43:329-339.
30. Lennard L, Lilleyman JS. Individualizing therapy with 6-mercaptopurine and 6-thioguanine related to the thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Ther. Drug Monit.* 1996; 18:328-334.
31. Zachara B, Lewandowski J. Isolation and identification of inosine triphosphate from human erythrocytes. *Biochim. Biophys. Acta* 1974; 353:253-259.
32. Lennard L, Davies HA, Lilleyman JS. Is 6-thioguanine more appropriate than 6-mercaptopurine for children with acute lymphoblastic leukaemia? *Br. J. Cancer* 1993; 68:186-190.
33. Lancaster DL, Lennard L, Rowland K, Vora AJ, Lilleyman JS. Thioguanine versus mercaptopurine for therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: a comparison of haematological toxicity and drug metabolite concentrations. *Br. J. Haematol.* 1998; 102:439-443.
34. Erb N, Harms DO, Janka-Schaub G. Pharmacokinetics and metabolism of thiopurines in children with acute lymphoblastic leukemia receiving 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1998; 42:266-272.
35. Ansari A, Arenas M, Greenfield SM, Morris D, Lindsay J, Gilshenan K, Smith M, Lewis C, Marinaki A, Duley J, Sanderson J. Prospective evaluation of the pharmacogenetics of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28:973-983.
36. Cuffari C, Dassopoulos T, Tumbough L, Thompson RE, Bayless TM. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2:410-417.
37. Cabaleiro T, Roman M, Gisbert JP, bad-Santos F. Utility of assessing thiopurine S-methyltransferase polymorphisms before azathioprine therapy. *Curr. Drug Metab.* 2012; 13:1277-1293.
38. Duley JA, Somogyi AA, Martin JH. The future of thiopurine pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2012; 13:1549-1552.
39. Blaker PA, renas-Hernandez M, Marinaki AM, Sanderson JD. The pharmacogenetic basis of individual variation in thiopurine metabolism. *Personalized Med.* 2012; 9:707-725.
40. Sumi S, Marinaki AM, Arenas M, Fairbanks L, Shobowale-Bakre M, Rees DC, Thein SL, Ansari A, Sanderson J, De Abreu RA, Simmonds HA, Duley JA. Genetic basis of inosine triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency. *Hum. Genet.* 2002; 111:360-367.
41. van Dieren JM, van Vuuren AJ, Kusters JG, Nieuwenhuis EE, Kuipers EJ, van der Woude CJ. ITPA genotyping is not predictive for the development of side effects in AZA treated inflammatory bowel disease patients. *Gut* 2005; 54:1664.
42. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Pike MG, Mays DC, Tremaine WJ, Lipsky JJ, Sandborn WJ. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 49:665-670.
43. Qasim A, Buckley M, O' Morain CA. Thiopurine metabolites and the role of thiopurine methyltransferase activity in inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51:141-142.
44. Gonzalez-Lama Y, Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Garcia-Sanchez V, Esteve M, Cabriada JL, McNicholl AG, Pajares R, Casellas F, Merino O, Carpio D, Vera MI, Munoz C, Calvo M, Benito LM, Bujanda L, Garcia-Fernandez FJ, Ricart E, Ginard D, Velasco M, Careros JA, Mancenido N, Calvo M, Algaba A, Froilan C, Cara C, Mate J, Abreu L, Gisbert JP. Thiopurine methyl-transferase activity and azathioprine metabolite concentrations do not predict clinical outcome in thiopurine-treated inflammatory bowel disease patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34:544-554.
45. Neurath MF, Kiesslich R, Teichgraber U, Fischer C, Hofmann U, Eichelbaum M, Galle PR, Schwab M. 6-thioguanosine diphosphate and triphosphate levels in red blood cells and response to azathioprine therapy in Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3:1007-1014.

46. 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; 37:282-297.
47. Seidman EG. Clinical use and practical application of TPMT enzyme and 6-mercaptopurine metabolite monitoring in IBD. *Rev.Gastroenterol.Disord.* 2003; 3 Suppl 1:S30-S38.
48. Nygaard U, Toft N, Schmiegelow K. Methylated metabolites of 6-mercaptopurine are associated with hepatotoxicity. *Clin.Pharmacol.Ther.* 2004; 75:274-281.
49. Szumlanski CL, Honchel R, Scott MC, Weinshilboum RM. Human liver thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: biochemical properties, liver-erythrocyte correlation and presence of isozymes. *Pharmacogenetics* 1992; 2:148-159.
50. van Egmond R, Chin P, Zhang M, Sies CW, Barclay ML. High TPMT enzyme activity does not explain drug resistance due to preferential 6-methylmercaptopurine production in patients on thiopurine treatment. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2012; 35:1181-1189.
51. Hande S, Wilson-Rich N, Bousvaros A, Zholudev A, Maurer R, Banks P, Makrauer F, Reddy S, Burakoff R, Friedman S. 5-aminosalicylate therapy is associated with higher 6-thioguanine levels in adults and children with inflammatory bowel disease in remission on 6-mercaptopurine or azathioprine. *Inflamm.Bowel.Dis.* 2006; 12:251-257.
52. Goldenberg BA, Rawsthorne P, Bernstein CN. The utility of 6-thioguanine metabolite levels in managing patients with inflammatory bowel disease. *Am.J.Gastroenterol.* 2004; 99:1744-1748.
53. Reinshagen M, Schutz E, Armstrong VW, Behrens C, von TC, Stallmach A, Herfarth H, Stein J, Bias P, Adler G, Shipkova M, Kruis W, Oellerich M, von AN. 6-thioguanine nucleotide-adapted azathioprine therapy does not lead to higher remission rates than standard therapy in chronic active crohn disease: results from a randomized, controlled, open trial. *Clin.Chem.* 2007; 53:1306-1314.
54. de Boer NKH, Reinisch W, Teml A, van Bodegraven AA, Schwab M, Lukas M, Ochsenkuhn T, Petritsch W, Knoflach P, Almer S, Van Der Merwe SW, Herrlinger KR, Seiderer J, Vogelsang H, Mulder CJJ. 6-Thioguanine treatment in inflammatory bowel disease: A critical appraisal by a European 6-TG working party. *Digestion* 2006; 73:25-31.
55. de Boer NKH, de Graaf P, Wilhelm AJ, Mulder CJJ, van Bodegraven AA. On the limitation of 6-thioguanine nucleotide monitoring during thiopurine treatment. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2005; 22:447-451.
56. Ansari A, Elliott T, Baburajan B, Mayhead P, O'Donohue J, Chocair P, Sanderson J, Duley J. Long-term outcome of using allopurinol co-therapy as a strategy for overcoming thiopurine hepatotoxicity in treating inflammatory bowel disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2008; 28:734-741.
57. Leong RW, Geary RB, Sparrow MP. Thiopurine hepatotoxicity in inflammatory bowel disease: the role for adding allopurinol. *Expert.Opin.Drug Saf* 2008; 7:607-616.
58. Geary RB, Day AS, Barclay ML, Leong RW, Sparrow MP. Azathioprine and allopurinol: A two-edged interaction. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 2010; 25:653-655.
59. Dunkin D, Kerkar N, Aron R, Suchy F, Miloh T. Allopurinol salvage therapy in pediatric overlap autoimmune hepatitis-primary sclerosing cholangitis with 6-MMP toxicity. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 2010; 51:524-526.
60. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Cao D, Hanauer SB. Effect of allopurinol on clinical outcomes in inflammatory bowel disease nonresponders to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 2007; 5:209-214.
61. Ansari A, Patel N, Sanderson J, O'Donohue J, Duley JA, Florin TH. Low-dose azathioprine or mercaptopurine in combination with allopurinol can bypass many adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2010; 31:640-647.
62. Seinen ML, de Boer NK, van Hoorn ME, van Bodegraven AA, Bouma G. Safe use of allopurinol and low-dose mercaptopurine therapy during pregnancy in an ulcerative colitis patient. *Inflamm.Bowel.Dis.* 2012.
63. Dewit O, Starkel P, Roblin X. Thiopurine metabolism monitoring: implications in inflammatory bowel diseases. *Eur.J.Clin.Invest* 2010; 40:1037-1047.
64. van Bodegraven AA, Mulder CJ. Indications for 5-aminosalicylate in inflammatory bowel disease: is the body of evidence complete? *World J.Gastroenterol.* 2006; 12:6115-6123.
65. Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1995; 39:456-459.
66. Hande S, Wilson-Rich N, Bousvaros A, Zholudev A, Maurer R, Banks P, Makrauer F, Reddy S, Burakoff R, Friedman S. 5-aminosalicylate therapy is associated with higher 6-thioguanine levels in adults and children with inflammatory bowel disease in remission on 6-mercaptopurine or azathioprine. *Inflamm.Bowel.Dis.* 2006; 12:251-257.
67. de Boer NK, Wong DR, Jharap B, de GP, Hooymans PM, Mulder CJ, Rijmen F, Engels LG, van Bodegraven AA. Dose-dependent influence of 5-aminosalicylates on thiopurine metabolism. *Am.J.Gastroenterol.* 2007; 102:2747-2753.
68. de GP, de Boer NK, Wong DR, Karner S, Jharap B, Hooymans PM, Veldkamp AI, Mulder CJ, van Bodegraven AA, Schwab M. Influence of 5-aminosalicylic acid on 6-thioguanosine phosphate metabolite levels: a prospective study in patients under steady thiopurine therapy. *Br.J.Pharmacol.* 2010; 160:1083-1091.
69. Xin H, Fischer C, Schwab M, Klotz U. Effects of aminosalicylates on thiopurine S-methyltransferase activity: an ex vivo study in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2005; 21:1105-1109.
70. de Graaf P, de Boer NK, Wong DR, Karner S, Jharap B, Hooymans PM, Veldkamp AI, Mulder CJ, van Bodegraven AA, Schwab M. Influence of 5-aminosalicylic acid on 6-thioguanosine phosphate metabolite levels: a prospective study in patients under steady thiopurine therapy. *Br.J.Pharmacol.* 2010; 160:1083-1091.
71. Dilger K, Schaeffeler E, Lukas M, Strauch U, Herfarth H, Muller R, Schwab M. Monitoring of thiopurine methyltransferase activity in postsurgical patients with Crohn's disease during 1 year of treatment with azathioprine or mesalazine. *Ther.Drug Monit.* 2007; 29:1-5.
72. Andrews JM, Travis SP, Gibson PR, Gasche C. Systematic review: does concurrent therapy with 5-ASA and immunomodulators in inflammatory bowel disease improve outcomes? *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2009; 29:459-469.
73. Shih DQ, Nguyen M, Zheng L, Ibanez P, Mei L, Kwan LY, Bradford K, Ting C, Targan SR, Vasiliauskas EA. Split-dose administration of thiopurine drugs: a novel and effective strategy for managing preferential 6-MMP metabolism. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2012; 36:449-458.



## Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: A.J. Wilhelm, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Amsterdam UMC; Dr. K.H.N. de Boer, MDL-arts en P. de Graaf, ziekenhuisapotheker Ziekenhuis Amstelland. Dr. A. van Bodegraven, MDL-arts; Dr. D.R. Wong, ziekenhuisapotheker / klinisch farmacoloog. Zuyderland Medisch Centrum

Opgesteld onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers.

## Bijlage

### Revisie

Wijzigingen t.o.v. vorige versie:

- Thiosix toegevoegd
- Omrekening referentiewaarden van Dervieux naar Lennard; 1,4 i.p.v. 2,6 voor methode van Dervieux-Singleton
- Tabel aangepast o.b.v. bevinding onderzoeksresultaten gemiddelde factor 1,3 (1,2-1,4)