

Azathioprin og 6-mercaptopurin som vedligeholdelsesbehandling ved colitis ulcerosa

Gennemgang af Cochrane-review

Reservelæge Jacob Tveiten Bjerrum & overlæge Ole Haagen Nielsen

Herlev Hospital, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling C

Colitis ulcerosa (UC) er en kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD) lokaliseret i colon. Der findes ca. 9.000 danske patienter med UC. Sygdomsætiologien er ukendt.

Med baggrund i evidensbaseret medicin [1] består den nuværende vedligeholdelsesbehandling af UC primært af sulfasalazin eller rene 5-aminosalicylsyrepræparater (5-ASA) [2]. Der vil dog være patienter, som oplever gennembrudssymptomer, patienter, som ikke tåler behandlingen, eller som ikke har nogen effekt heraf. Sådanne patienter forsøges ofte behandlet med azathioprin (AZA) eller 6-mercaptopurin (6-MP), men i modsætning til ved Crohns sygdom, hvor effekten er fastslået i en Cochrane-analyse [3], har evidensen for behandling af UC-patienter hidtil været vigende.

Thioguaninderivatet AZA er et *pro-drug*, som metaboliseres i leveren og resulterer i 6-MP, som efterfølgende bliver metaboliseret i leveren og tarmen af et af tre forskellige enzymer 1) thiopurin-S-metyltransferase (TPMT), som giver 6-metylmercaptopurin (6-MMP), 2) xanthin-oxidase (XO), som giver 6-thiourat (6-TU) og 3) hypoxanthin-fosforibosyltransferase (HPRT), som via andre enzymer giver 6-thioguaninnukleotider (6-TGN), der menes at besidde den immunsupprimerende effekt (**Figur 1**). Den kliniske effekt af AZA og 6-MP er således antageligvis den samme, om end der ikke eksisterer komparative studier med mennesker. Metabolitterne fra den enzymatiske nedbrydning af AZA og 6-MP akkumuleres langsomt i vævet. Dette er formentlig forklaringen på den forsinkede effekt (3-4 måneder) og årsagen til, at AZA og 6-MP ikke har plads i førstelinjebehandlingen af den akut syge UC-patient [4]. Dertil kommer, at den intracellulære ophobning af metabolitter, specielt 6-TGN, menes at være årsagen til præparaternes potentielt toksiske virkning. AZA og 6-MP er begge purinanaloger, hvorved de bl.a. giver en kompetitiv antagonistisk effekt ved syntesen af DNA og RNA og dermed en immunsuppressiv effekt og celleproliferationshæmmende virkning [5]. På denne baggrund kan såvel AZA som 6-MP foranledige livstruende knoglemarvsdepression specielt blandt patienter med TPMT-mangel (ca. 0,3% af befolkningen er homozygot herfor; ca. 11% er heterozygot (dvs. har ned-

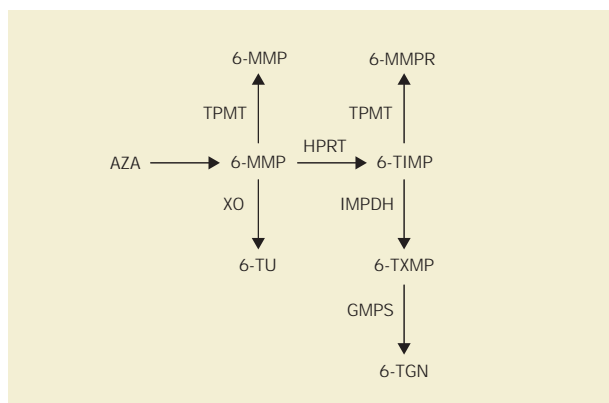
sat enzymaktivitet)), hvilket resulterer i en øget produktion af 6-TGN. Ydermere menes risikoen for alvorlige infektioner eller udvikling af neoplasier at være øget [4]. Øvrige bivirkninger i forbindelse med behandlingen er konditioneret af allergiske reaktioner med deraf betinget pankreatitis, hepatitis, feber og eksantem.

Med hensyn til Crohns sygdom eksisterer der videnskabelig dokumentation for, at fordelene vejer tungere end ulemperne ved langtidsbehandling med AZA og 6-MP [3, 6], hvorimod brugen af præparaterne i forbindelse med vedligeholdelsesbehandling af UC-patienter er baseret på begrænsede data [7].

Med dette som udgangspunkt omtales der i denne artikel et nyligt publiceret Cochrane-review [8], hvori der er foretaget en systematisk gennemgang af den foreliggende litteratur mhp. at dokumentere effekten og sikkerheden af AZA og 6-MP i vedligeholdelsesbehandling af UC.

Cochrane-review

Publicerede artikler fra 1966 til 2006 blev identificeret ved søgning i MEDLINE, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane IBD/FBD Group Specialized



Figur 1. Metabolismen af azathioprin (AZA) og 6-mercaptopurin (6-MP) foregår via tre kompetitive *pathways* katalyseret af thiopurin-S-metyltransferase (TPMT), som giver 6-metylmercaptopurin (6-MMP), xanthinoxidase (XO), som giver thiourat (6-TU) og hypoxanthin-fosforibosyltransferase (HPRT), som giver thioinosinmonofosfat (TIMP). TIMP kan nu ved hjælp af TPMT metaboliseres til 6-metylthioinosinmonofosfat (6-MMPR) eller metaboliseres til 6-thioguaninnukleotider (6-TGN) ved hjælp af inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH) som giver thioxanthosinmonofosfat (TXMP), og guanosinmonofosfatsyntase (GMPS). Ved nedsat enzymatisk aktivitet af TPMT vil metabolismen af AZA og 6-MP primært foregå via 6-TGN-omsætningsvejen, og dermed resultere i en intracellulær ophobning af 6-TGN.

Abstract

Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis

Timmer A, McDonald JWD, MacDonald JK

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 1 (status: new)

Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration

Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD00478.pub2. This version first published online: 24 January 2007 in Issue 1, 2007

Date of Most Recent Substantive Amendment:

1 November 2006

This record should be cited as: Timmer A, McDonald JWD, McDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD000478. DOI: 10.1002/14651858.CD000478.pub2.*

Background

Maintenance of remission is a major issue in inflammatory bowel disease. In ulcerative colitis, the evidence for the effectiveness of azathioprine and 6-mercaptopurine for the maintenance of remission is still controversial.

Objectives

To assess the effectiveness and safety of azathioprine and 6-mercaptopurine for maintaining remission of ulcerative colitis.

Search strategy

The MEDLINE database was used to search literature from 1966 to 2006. A manual search was also performed using references from these articles as well as review articles, proceedings from major gastrointestinal meetings and data available from the Cochrane Collaboration database. Authors of maintenance trials were asked about unpublished studies.

Selection criteria

Randomized controlled trials of at least 12 months duration that compared azathioprine or 6-mercaptopurine with placebo or standard maintenance therapy (mesalamine) were included.

Data collection and analysis

Data were extracted by two raters using standard forms. Disagreements were solved by informal consent, including a third rater. Jadad scores were applied to assess study quality. Analyses were performed separately by type of control (placebo, or active comparator). Pooled odds ratios were calculated based on the fixed effects model unless heterogeneity was shown.

Main results

Six studies were identified including 286 patients with ulcerative colitis. The study quality was mostly poor. Azathioprine was shown to be superior for the maintenance of remission as compared to placebo based on four trials (failure to maintain remission: OR 0.41; 95% CI 0.24 to 0.70). Two trials that compared 6-mercaptopurine to mesalazine, or azathioprine to sulfasalazine showed significant heterogeneity. Both studies using active comparators were open label. Adverse effects occurred in 11 of 127 patients receiving azathioprine, including acute pancreatitis (three cases) and significant bone marrow suppression (five cases).

Authors' conclusions

Azathioprine may be an effective maintenance therapy for patients who have failed or cannot tolerate mesalazine or sulfasalazine and for patients who require repeated courses of steroids. More research is needed to evaluate superiority over standard maintenance therapy, especially in the light of a potential for adverse events from azathioprine.

Trials Register og ved manuel søgning i litteratur fra større gastroenterologiske møder. Referencer i de fundne studier blev gennemgået vha. prædefinerede tjeklister. Randomiserede, kontrollerede forsøg af mindst 12 måneders varighed, hvori man sammenlignede AZA eller 6-MP med placebo eller standardvedligeholdelsesbehandling i form af sulfasalazin eller 5-ASA blev inkluderet, men åbne studier blev også medtaget. De inkluderede studier består således af UC-patienter, hvor AZA og 6-MP er anvendt til behandling af UC i remission med eller uden en forudgående periode med induktion af remission. Remission af UC blev defineret som fraværende eller milde symptomer efter ophør af kortikosteroidbehand-

ling uden hensyntagen til brug af profylaktisk 5-ASA og/eller vedvarende sigmoideoskopiverificeret inaktivitet eller grad 1-læsioner i mucosa ud fra Barons aktivitetsindeks [9].

Den metodologiske kvalitet blev bestemt ved *the Jadad scale* [10]. Alle studier blev gransket af to af Cochrane-analysens tre forfattere uafhængigt af hinanden, og enhver diskrepans mellem forfatterne blev løst ved konsensus med den tredje forfatter.

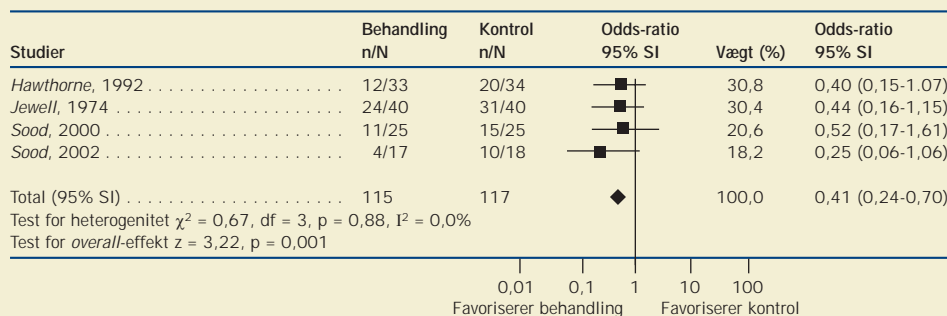
Det primære effektmål i Cochrane-analysen var klinisk eller endoskopisk recidiv (udtrykt som odds-ratio (OR)) ved 12 måneder eller senere efter randomisering, eller tidligt frafald fra studiet, som defineret i de inkluderede studier. Sekun-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Tabel 1. Forest-plot efter [8].

Plottet inkluderer de fire placebo-kontrollerede studier.

Plottet viser, hvor mange patienter der i henholdsvis behandlingsgruppen og kontrolgruppen fik recidiv. Data er præsenteret som odds-ratio med 95% sikkerhedsinterval (SI) for de enkelte og kumulerede studier. Nederst i venstre hjørne er angivet test for heterogenitet og *overall*-effekt.



dære effektmål inkluderede utilsigtede hændelser (specielt opportunistiske infektioner, knoglemarvsdepression, pankreatitis, neoplasier og død) og frafald fra studierne pga. disse, dosis-respons-forhold og behandlingstid ved AZA og 6-MP samt effekten af komedicinering med 5-ASA og steroider.

Med de prædefinerede søgekriterier fandt man seks publikationer med i alt 286 patienter. Cochrane-analysen baseredes på disse seks publikationer, som alle var små med et maksimum på 80 patienter i det største af dem. Opfølgingsperioderne varierede fra 52 uger til 76 uger. I fem af studierne undersøgte man AZA, mens man kun i et studie undersøgte 6-MP. Fire af studierne var placebo-kontrollerede (alle AZA vs. placebo), mens man i to benyttede hhv. sulfasalazin og 5-ASA som sammenligningsgrundlag. I to af fire placebo-kontrollerede studier blev komedicinering med sulfasalazin eller 5-ASA tilladt. I fem af studierne blev patienterne randomiseret under en aktiv sygdomsperiode, hvorfor vedligeholdelsesbehandlingen var forudgået af en induktionsperiode. I to af disse studier blev der tillige givet antibiotika under induktionsperioden. Kun i et studie inkluderede man patienter, som allerede var i remission med AZA.

Cochrane-review'ets metaanalyse af de fire placebo-kontrollerede studier viste, at AZA var bedre end placebo til opretholdelse af remission (OR: 0,41; 95% sikkerhedsinterval (SI): 0,24-0,70) (Tabel 1). Homogeniteten var høj ($I^2 = 0,0\%$). Disse tal er baseret på samtlige patienter (232 i alt) og inkluderer også patienter, som ikke opnåede remission. Resultatet blev dog identisk (OR: 0,39; 95% SI: 0,18-0,82), når analysen begrænsedes til patienter, som var i eller opnåede remission, men data desangående var kun tilgængelige i to af fire placebo-kontrollerede forsøg, og analysen blev derfor anlagt på blot 124 patienter. Der fandtes ingen evidens for en dosis-respons-sammenhæng ved behandlingen med AZA, ligesom der ikke fandtes nogen effekt ved komedicinering, om end diskrepansen mellem behandlingsregimenerne var for store til, at man kunne lave formelle statistiske analyser.

I de to studier, hvor man benyttede hhv. sulfasalazin og 5-ASA som sammenligningsgrundlag med hhv. AZA og 6-MP, kunne der ikke poolles pga. signifikant heterogenitet. Dertil

kom, at en eventuel forskel mellem AZA og 6-MP ikke kunne bestemmes, eftersom det eneste studie med 6-MP var »åbent« uden brug af placebo.

Bivirkninger blev registreret hos elleve af 127 patienter behandlet med AZA og hos tre af 130 kontrolpersoner (OR: 3,1; 95% SI: 1,0-9,3). Ikterus/hepatitis opstod hos en af 127, knoglemarvsdepression hos fem af 127 og pankreatitis hos tre af 141 AZA- eller 6-MP-behandlede patienter. Død, opportunistiske infektioner og neoplasier blev ikke observeret.

I det ene studie, hvor man undersøgte 6-MP, rapporterede man om knoglemarvsdepression hos tre af 30 IBD-patienter behandlet med 6-MP (1,5 mg/kg legemsvægt/døgn indtil remission, herefter 1 mg/kg/døgn). Bivirkninger fra dette studie er imidlertid ikke inkluderet i denne analyse, da man i studiet ikke konsekvent lokaliserede bivirkninger afhængigt af, om patienterne havde UC eller Crohns sygdom. Dertil kommer, at man i et enkelt af de placebo-kontrollerede forsøg ikke formelt ekskluderede patienter med alvorlige bivirkninger af

Cochrane-analysens resultater

Azathioprin kan være en effektiv behandling af patienter med colitis ulcerosa i remission, hvor standardbehandlingen med sulfasalazin eller 5-aminosalicylsyrepræparater (5-ASA) ikke har haft en gavnlig effekt eller ikke tåles, eller hvor gentagne kortikosteroidkurer er nødvendige for remissionsinduktion

Sammenlignet med standardbehandlingen (sulfasalazin og 5-ASA) er der på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig evidens til, at det kan afgøres, om azathioprin/6-mercaptopurin er bedst som monoterapi eller i kombination med sulfasalazin eller 5-ASA. Det skal dog nævnes, at 5-ASA er påvist at kunne hæmme thiopurin-S-metyltransferase-enzymet

På grund af potentielt alvorlige bivirkninger ved behandling med azathioprin/6-mercaptopurin, kan azathioprin/6-mercaptopurin imidlertid ikke anbefales som remissionsbevarende førstvalgstherapie ved colitis ulcerosa

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

AZA, men derimod pauserede behandlingen, for kort efter at genstarte patienten »åbent« på en lavere AZA-dosis.

Diskussion

I Cochraneanalysen konkluderer man på baggrund af fire placebo-kontrollerede studier, at AZA er bedre end placebo til vedligeholdelsesbehandling af UC i remission. Den gennemsnitlige recidivrate i placebogruppen var 62%, og med en OR på 0,41 giver dette et *number needed to treat* på fem (Cochrane-analysen angiver dette til seks, hvorfor korresponderende forfatter er kontakten angående rettelse heraf). På inklusionstidspunktet var patienterne i tre af fire placebo-kontrollerede studier i en aktiv fase, og kun i to af fire studier oplystes det, hvor mange der faktisk var i eller opnåede remission. Der er således kun tale om to veldefinerede vedligeholdelsesstudier med i alt 124 patienter, som dog i Cochrane-analysen giver et identisk resultat, OR på 0,39.

Validiteten og den kliniske brugbarhed af dette resultat er dog behæftet med flere begrænsninger. Kvaliteten af de fleste af studierne var kun lige over grænsen for, at de kunne inkluderes i Cochrane-analysen (Jadad-score på minimum to), alle studierne var små og med relativt korte observationsperioder (52-76 uger), AZA-dosis varierede mellem 1,5 og 2,5 mg/kg legemsvægt/døgn, og information angående kriterierne for recidiv eller remission var overordnet uklare.

Cochrane-analysens sekundære effektmål (optræden af bivirkninger i forbindelse med behandlingen) kunne generelt ikke efterleves pga. det begrænsede antal studier og en observationsperiode på maksimalt 76 uger. Ydermere betingede de variable doseringsregimener af AZA, at et dosis-respons-forhold, forskelle ved komedicerings eller behandlingsvarighed ikke kunne defineres. Kun i to studier sammenlignede man antimetabolitter med 5-ASA/sulfasalazin. En konklusion vedrørende frekvensen af bivirkninger var ikke mulig grundet antallet af inkluderede patienter. Incidensen af alvorlige bivirkninger er dog i overensstemmelse med tidligere publicerede data: ca. 2% risiko for pankreatitis og ca. 4% risiko for knoglemarvsdepression.

Konklusion

Cochrane-analyse er den bedste evidens, vi har til dato for AZA/6-MP-vedligeholdelsesbehandling til UC-patienter, der af forskellige grunde ikke tåler eller har manglende effekt af sulfasalazin/5-ASA, eller som har behov for gentagne steroid-behandlinger. Det synes at være velindiceret at forsøge AZA – eller hvis patienterne får dyspepsi heraf så 6-MP som remissionsbevarende langtidsbehandling til denne UC-population. Anbefalinger vedrørende dosis af AZA og 6-MP samt komedicerings med sulfasalazin eller 5-ASA kan ikke angives ud fra Cochrane-analysens resultater, ligesom der heller ikke kan opstilles retningslinjer for behandlingens længde. Selv om der ikke foreligger undersøgelser af behandlingens længde ved IBD, bør den ud fra litteraturen være 4-5 år, hvorefter den bør tages

op til revision, idet en længere behandlingsperiode menes at øge risikoen for lymfomudvikling [4].

I betragtning af den solide evidens for brug af AZA/6-MP ved vedligeholdelsesbehandling af Crohns sygdom og den udbredte brug af antimetabolitter til UC er manglen på kvalitetsstudier på området bemærkelsesværdig. Udfordringen i fremtidige kliniske, randomiserede undersøgelser bliver at udføre komparative studier mellem AZA/6-MP og standard-vedligeholdelsesbehandling (sulfasalazin/5-ASA) for at bestemme effektiviteten og sikkerheden ved brug af antimetabolitter til vedligeholdelsesbehandling af UC. Dette opnås bl.a. ved at sikre tilstrækkelig lange observationsperioder.

Korrespondance: *Jacob Tveiten Bjerrum*, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling C, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: jacobbjerrum@tiscali.dk

Antaget: 2. april 2007

Interessekonflikter: *Ole Haagen Nielsen*: principal investigator for Biogen Idec Inc., Chemocentryx Inc., Elan Pharmaceuticals, Schering-Plough og Serono.

Litteratur

1. Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-Aminosalicylic Acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD000544.
2. Nielsen OH, Munck LK. Drug Insight: aminosalicylates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:160-70.
3. Pearson DC, May GR, Fick G et al. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000067.
4. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1699-708.
5. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:731-43.
6. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000;118:1018-24.
7. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R et al. American Gastroenterological Association technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-87.
8. Timmer A, McDonald JWD, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007;24:CD000478.
9. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J* 1964;1:89-92.
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.