

# Optimering af thiopurinbehandling ved kronisk inflammatorisk tarmsygd

Marianne Kiszka-Kanowitz, Klaus Theede & Anette Mertz Nielsen

## STATUSARTIKEL

Gastroenheden,  
Medicinsk Sektion,  
Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V01140019

Thiopuriner – azathioprin (AZA) og 6-mercaptopurin (6-MP) – har immunsupprimerende virkning og anvendes til behandling af de kronisk inflammatoriske tarmsygdomme colitis ulcerosa og mb. Crohn. Gennem de seneste tre årtier er brugen af thiopuriner ved disse sygdomme steget markant, og det estimeres, at ca. 50% af patienterne med kronisk inflammatorisk tarmsygd er eller har været i behandling med thiopuriner. Den kliniske effekt af AZA og 6-MP til vedligeholdelse af remission er veldokumenteret ved både mb. Crohn og colitis ulcerosa. Selvom man i to nyligt publicerede studier indikerer manglende effekt af AZA ved nydiagnosticeret mb. Crohn, fastslår *Korelitz et al*, at AZA/6-MP fortsat har en vigtig rolle i behandling af inflammatorisk tarmsygd [1]. Behandlingsrespons ses 12-16 uger efter påbegyndelse af AZA/6-MP-behandling. Behandlingen anses for at være ret sikker og relativt billig. Derudover kan thiopuriner uden tab af effekt anvendes til langtidsbehandling. Behandlingen med thiopuriner begrænses dog af, at 15-30% af patienter får bivirkninger, især leverpåvirkning, pankreatitis, leukopeni og influenzalignende symptomer. Ydermere har ca. 15% af patienterne ingen effekt af behandlingen. Dette medfører, at man må ophøre med behandlingen hos ca. 40% af

patienterne, og behandling med dyrere biologiske lægemidler må oftest institueres.

De senere års forskning har bidraget til en bedre forståelse af farmakogenetikken ved thiopurinmetabolismen, og denne viden kan anvendes til at mindske risikoen for bivirkninger og optimere behandlingsresponsen [2]

## THIOPURINMETABOLISMEN

AZA omdannes via en nonenzymatisk proces til 6-MP ved fraspaltning af imidazolgruppen. Herefter omdannes 6-MP meget forsimplet i tre retninger til methylmercaptopurin (MeMP), 6-thioguaninnukleotider (6-TGN) og thiouracil (**Figur 1**). Denne proces reguleres bl.a. af enzymet thiopurinmethyltransferase (TPMT), hvis aktivitet udviser bred genetisk betinget variation mellem individer og er uafhængig af alder og køn. Historisk har man arbejdet med en trimodal forekomst af TPMT-aktivitet i befolkningen, hvor ca. 89% har normal aktivitet, ca. 11% har intermediær aktivitet, og ca. 0,3% ingen aktivitet har. I studier har man fundet en omvendt proportionalitet mellem TPMT-niveauet og klinisk respons. Således kan det være svært at opnå klinisk effekt hos patienter med normale/høje TPMT-værdier med standarddoser af AZA og 6-MP. Omvendt skal man hos patienter med intermediær aktivitet reducere dosis af AZA og 6-MP med ca. 50%, mens behandling af patienter uden eller med meget lav TPMT-aktivitet bør undlades.

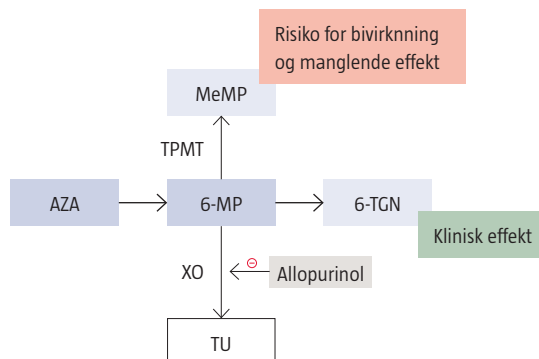
6-TGN er den aktive metabolit, som virker dels ved at hæmme lymfocytproliferationen ved inkorporering i DNA, og dels ved at øge apoptosen af T-lymfocytter [3].

## THIOPURINBEHANDLING VED KRONISK INFLAMMATORISK TARMFYGD

Thiopurin doseres sædvanligvis efter vægt (**Figur 2**). I et nyligt publiceret studie undersøgte man forskellen i klinisk remission efter 16 ugers behandling med AZA doseret efter vægt eller AZA doseret individuelt efter måling af TPMT- og 6-TGN-niveauet. Studiet, der blev afsluttet før tid pga. manglende rekruttering, viste en ikke statistisk signifikant tendens, som favoriserede den individualiserede behandling [4].

**FIGUR 1**

Simplificeret model af thiopurinmetabolismen.



AZA = azathioprin; MeMP = methylmercaptopurin; MP = mercaptopurin; TGN = thioguaninnukleotider; TPMT = thiopurinmethyltransferase; TU = thiouracil; XO = xanthinoxidase.

Det optimale terapeutiske niveau af 6-TGN ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom er ikke fastlagt, men det er påvist, at øgning af 6-TGN-niveauet hos patienter med værdier under  $400 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  røde blodlegemer ( $< 200 \text{ nmol}/\text{mmol Hgb}$ ) kan give en øget klinisk effekt [5, 6]. Det kan dog ikke udelukkes, at nogle patienter kan have gavn af endnu højere niveauer, men risikoen for bivirkning i form af leukopeni stiger ved høje værdier af 6-TGN.

En simpel øgning i dosis af AZA er ikke altid tilstrækkelig til at opnå et terapeutisk niveau af 6-TGN. Hos nogle patienter, specielt patienter med normalt/højt TPMT-niveau, kan det ses, at en forholdsvis stor del af AZA omdannes til MeMP (*shunters*). En høj ratio mellem MeMP og 6-TGN, og specielt hvis denne ratio stiger ved en dosisøgning af AZA, kan betyde øget risiko for bivirkninger og manglende klinisk effekt.

Høje værdier af MeMP kan give leverpåvirkning og leukopeni, men kan også medføre uspecifikke bivirkninger som mavesmerter, kvalme, træthed samt led- og muskelsmerter. Der er stor individuel forskel på, hvilket niveau af MeMP der giver bivirkning, og undertiden ses der meget høje niveauer af MeMP, uden at det giver bivirkninger. Dog er MeMP-værdier over  $5.700 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ RBC}$  ( $> 2.300 \text{ nmol}/\text{mmol Hgb}$ ) fundet at korrelere med leverpåvirkning [7].

Hvis der ses bivirkninger ved lav MeMP-værdi kan et skift til 6-MP overvejes, da bivirkninger i form af kvalme, opkastning, mavesmerter, leverpåvirkning, feber, ledsmerter, hududslæt og lignende kan være forårsaget af imidazolgruppen [8].

Ved pankreatitis er det derimod kontraindiceret at fortsætte behandlingen, da denne bivirkning formentligt skyldes en immunologisk reaktion, som ikke er dosisrelateret.

### KOMBINATIONSBEHANDLING MED ALLOPURINOL

Allopurinol (AL) blev udviklet i 1940-1950'erne for at øge effekten af AZA/6-MP ved leukæmi og anvendt i kombination med 6-MP for første gang i 1962, men bivirkningsprofilen medførte, at kombinationsbehandlingen på daværende tidspunkt blev opgivet.

I 1999 opdagede man, at AL ændrede forholdet mellem 6-TGN og MeMP, således at der kunne opnås en mere hensigtsmæssig metabolitprofil. Siden 2005 er der publiceret flere retrospektive opgørelser, hvor kombinationsbehandling med AZA/6-MP og AL er anvendt til patienter, der havde inflammatorisk tarmsygdom og enten havde bivirkninger eller manglende effekt af monoterapi. Hos disse patienter har det ikke alene ofte været muligt at undgå bivirkninger, men behandlingen har også været effektiv med remissionsrater på over 60% [6-10]. Dette er i overensstem-

FIGUR 2

Behandlingsalgoritme.

#### Thiopurinmethyltransferase

Fænotype	Normal/høj > 14,8 IU/ml	Intermediær 5-14,8 IU/ml	Lav < 5 IU/ml
Genotype	Normal	Heterozygot	Homozygot
AZA 6-MP	2-2,5 mg/kg/dag 1-1,5 mg/kg/dag	1-1,5 mg/kg/dag 0,75 mg/kg/dag	Undlad behandling

#### Thiopurin-

#### nonresponder-

#### grupper

	6-TGN (nmol/ mmol Hgb)	MeMP (nmol/mmol Hgb)	Behandlingsforslag
Dårlig compliance	Umålelig lav	Umålelig lav	Information
Underdosering	Lav (< 200)	Lav (< 1.000-1.500)	Øg AZA/6-MP-dosis (ved bivirkning skift til 6-MP)
Thiopurin- <i>shunters</i>	Lav (< 200)	Høj (> 1.500-2.000)	Reducer AZA/6-MP-dosis til 25-33% + ALLO 100 mg
Thiopurinrefrakter	Høj > 300	-	Skift til anden behandling

#### Anbefalede blodprøver

- TPMT geno- eller fænotype måles før behandling påbegyndes.
- 6-TGN og 6-MeMP måles 6 uger efter behandling er påbegyndt eller efter dosisjustering.
- Hæmatologi og levertal inkl. amylase måles hver 2. uge i 8 uger efter behandling er påbegyndt eller efter dosisjustering, herefter hver 3. måned.

ALLO = allopurinol; AZA = azathioprin; MeMP = methylmercaptapurin; MP = mercaptopurin; TGN = thioguaninnukleotider; TPMT = thiopurinmethyltransferase.



### FAKTABOKS

Behandling med thiopuriner må pga. bivirkninger eller manglende effekt opgives hos ca. 40% af patienterne med kronisk inflammatorisk tarmsygdom.

Behandlingsjustering ud fra måling af enzymaktivitet og metabolitter kan i mange tilfælde optimere behandlingsresponsen og reducere andelen af bivirkninger.

Thiopurinbehandling i kombination med allopurinol medfører oftest en mere gunstig profil af metabolitter hos patienter med normal/høj thiopurinmethyltransferaseaktivitet.

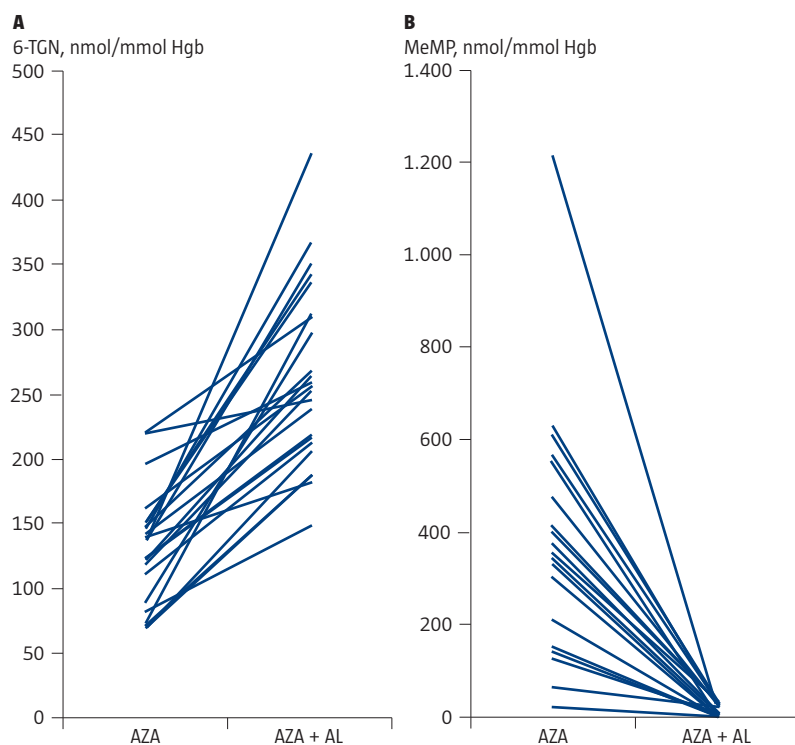
Der bør gennemføres en randomiseret, dobbeltblindet undersøgelse af azathioprin i normal dosis over for kombinationsbehandling med azathioprin/allopurinol, hvor effekt og sikkerhed af behandlingen skal undersøges.

melse med vores egne erfaringer hos ca. 100 patienter.

Ved kombinationsbehandling, hvor thiopurindosis er reduceret til 25-50% af rekommanderet dosis, givet sammen med 100 mg allopurinol dagligt, opnår man en stigning af den aktive metabolit 6-TGN og et betydeligt fald i den toksiske metabolit MeMP (Figur 3). I langt de fleste tilfælde tåles behandlingen godt. De beskrevne bivirkninger hos ca. 10% af patient-

FIGUR 3

Øgning og fald i koncentrationen af hhv. 6-thioguaninnukleotider (TGN) (A) og methylmercaptopurin (MeMP) (B) efter skift fra monoterapi med azathioprin (AZA) til kombinationsbehandling med lavdosis-AZA og allopurinol (AL). Egne data (n = 22).



terne, omfattende hududslæt, leverpåvirkning, let leukopeni og øvre dyspepsi, var alle milde og reversible efter reduktion af dosis eller ophør af behandlingen [9-13].

Kombinationsbehandling er således billig, sikker og effektiv. Dog er erfaringerne med allopurinol under konception, graviditet og amning sparsomme, og der findes p.t. ingen retningslinjer for behandling af denne patientgruppe. Hvorvidt en mere optimal behandling med thiopuriner vil øge forekomsten af mulige tilstande er uvist.

#### BEHANDLINGSLINJE

Baseret på data fra litteraturen og egne erfaringer foreslås hermed en algoritme for behandling med thiopuriner ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Der er baseret på måling af TPMT angivet dosis anbefalinger ved påbegyndelse af behandlingen og efterfølgende dosisjusteringer baseret på måling af metabolitter (6-TGN og MeMP) (Figur 2).

#### KONKLUSION

Thiopurinbehandling af patienter, der har kronisk inflammatorisk tarmsygdom og oplever bivirkninger af

eller manglende respons på behandlingen, kan ofte optimeres efter måling af metabolitter. Optimering kan ske ved at øge dosis, skifte til 6-MP eller anvende kombinationsbehandling med lavdosis AZA/6-MP og AL før skift til andet lægemiddel. Kombinationsbehandlingen kan forsøges hos patienter, der har manglende effekt eller bivirkninger såsom leverpåvirkning, dyspepsi og influenzalignende symptomer, samt ved andre uspecifikke bivirkninger med høje MeMP-værdier. I tilfælde af leukopeni med høje MeMP-værdier kan kombinationsbehandling ligeledes forsøges, hvorimod der ved leukopeni med høje 6-TGN-værdier anbefales en reduktion af dosis.

#### FREMTIDSPERSPEKTIVER

Indtil videre har kombinationsbehandling med lavdosis AZA/6-MP og AL været reserveret til patienter, der havde manglende respons eller fik bivirkninger af thiopurinbehandling. Den gunstige metabolitprofil og reduktion af bivirkningerne indikerer, at behandlingen kunne være førstevalgsbehandling hos patienter, der har kronisk inflammatorisk tarmsygdom og skal behandles med thiopuriner. Der foreligger ingen randomiserede studier, hvor man belyser dette spørgsmål. Der bør gennemføres en investigatorinitieret, randomiseret, dobbeltblindet undersøgelse af AZA i normaldosering over for kombinationsbehandling, hvor effekt og sikkerhed af behandlingen undersøges.

#### SUMMARY

Marianne Kiszka-Kanowitz, Klaus Theede & Anette Mertz Nielsen: Optimized thiopurine treatment in chronic inflammatory bowel disease

Ugeskr Læger 2014;176:V01140019

Thiopurines are effective in maintaining remission in chronic inflammatory bowel diseases, but incomplete response or side effects are common during standard-dose treatment. In this article thiopurine metabolism and pharmacogenetic aspects are summarized showing their benefits in improving therapy in chronic inflammatory bowel disease. An increasing body of evidence suggests that a large part of the observed non-pancreatic side effects and poor responses can be solved by tailoring thiopurine therapy using measurement of thiopurine methyltransferase and metabolites and by using a combination therapy with low-dose thiopurines and allopurinol.

**KORRESPONDANCE:** Marianne Kiszka-Kanowitz, Gastroenheden, Medicinsk sektion, Hvidovre Hospital, Kettegårds Allé 30, 2650 Hvidovre. E-mail: Marianne.kiszka-kanowitz@regionh.dk

**ANTAGET:** 20. februar 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 26. maj 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

- Korelitz BI, Present DH. 6-mercaptopurine/azathioprine remains an important contributor in managing Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;10.1016.
- Chouchana L, Narjoz C, Beane P et al. Review article: the benefits of pharmaco-

- genetics for improving thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:15-36.
3. Tiede I, Strand S, Poppe D et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003;111:1133-45.
  4. Dassopoulos T, Dubinsky MC, Bentsen JL et al. Randomised clinical trial: individualised vs. weight-based dosing of azathioprine in Crohns disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:163-75.
  5. Roblin X, Biroulet LP, Phelip JM et al. A 6-thioguanine nucleotide threshold level of 400 pmol/8 × 10<sup>8</sup> erythrocytes predicts azathioprine refractoriness in patients with inflammatory bowel disease and normal TPMT activity. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3115-22.
  6. Hindorf U, Lyrenäs E, Lilsson Å et al. Monitoring of long-term thiopurine therapy among adults with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;11:1105-12.
  7. Dubinsky M, Lamothe S, Yang HY et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2000;118:705-13.
  8. Kennedy NA, Rhatigan E, Arnott ID et al. A trial of mercaptopurine is a safe strategy in patients with inflammatory bowel disease intolerant to azathioprine: an observational study, systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;10:1255-1266.
  9. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S et al. Allopurinol safely and effectively optimizes thioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:441-6.
  10. Sparrow MP, Hande A, Friedman S et al. Effect of allopurinol on clinical outcomes in inflammatory bowel disease nonresponders to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:209-14.
  11. Ansari A, Elliot T, Baburajan B et al. Long-term outcome of using allopurinol co-therapy as a strategy for overcoming thiopurine hepatotoxicity in treating inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:734-41.
  12. Ansari A, Patel N, Sanderson J et al. 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;31:640-7.
  13. Smith MA, Blaker P, Marinaki AM et al. Optimising outcome on thiopurines in inflammatory bowel disease by co-prescription of allopurinol. *J Crohns Colitis* 2012;6:905-12.