
Azathioprine : AZATHIOPRINE®; IMURAN®

6-mercaptopurine : PURI-NETHOL®

Deze fiche werd in 2016 opgesteld door de gastro-enterologen van de GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives). Ze is bestemd voor patiënten met chronische inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa) en wil patiënten goed informeren over de behandeling die hun wordt voorgesteld. Deze fiche vormt een aanvulling op de bijsluiter die in elke geneesmiddelenverpakking zit.

Indicaties en werkzaamheid

Azathioprine (Azathioprine® Imuran®) en 6-mercaptopurine (Puri-nethol®) remmen de immuniteit die bij chronische inflammatoire darmziekten overdreven actief is. Ze behoren dus tot de klasse van **immunosuppressiva**.

Ze zijn doeltreffend bij **de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa**. Traditioneel werden ze gebruikt voor evolutieve of moeilijk te behandelen vormen van deze aandoeningen: frequente recidieven, ernstige opstoten, afhankelijkheid van corticoïden, ernstige perianale letsels enz.

Sinds de jaren 2000 worden ze steeds vaker en steeds vroeger voorgeschreven, al meteen na de diagnose van de ziekte, omdat ze de evolutie ervan zouden kunnen afremmen. De klinische respons op deze geneesmiddelen is vaak traag: het duurt gemiddeld 3 maanden, soms langer. Ze zijn dus niet geschikt om een dringend probleem te behandelen.

Het 6-mercaptopurine (Puri-nethol®) is een derivaat van azathioprine, dat in het organisme wordt omgezet in 6-mercaptopurine. De werking van beide geneesmiddelen wordt als gelijkwaardig beschouwd, hoewel de toegediende dosis verschilt. In België gebruikt men doorgaans azathioprine, die een specifieke indicatie heeft voor de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Toch kan ook 6-mercaptopurine worden gebruikt.

Gebruiksaanwijzingen

De behandeling is identiek voor colitis ulcerosa en voor de ziekte van Crohn.

De startdosis wordt aangepast aan het gewicht en ligt meestal tussen 2 en 2,5 mg/kg/dag voor azathioprine en 1 en 1,5 mg/kg/dag voor 6-mercaptopurine. Deze dosis kan verhoogd of verlaagd worden in functie van de werkzaamheid en de tolerantie.

Deze behandeling kan ook voorgeschreven worden in combinatie met een monoclonaal antilichaam. Men spreekt dan van een “combinatietherapie”, die tot doel heeft het ontstekingsremmend effect van beide behandelingen te versterken en de immunisatie tegen het monoklonaal antilichaam te verminderen

Gebruiksvoorzorgen

Voordat een behandeling met azathioprine of 6-mercaptopurine wordt gestart, kan uw arts u testen op een eventueel tekort aan **TPMT**-activiteit (thiopurine methyltransferase). Het risico op ernstige toxische reacties op azathioprine ligt namelijk hoger bij patiënten met een erfelijke vorm van TPMT-tekort, gedeeltelijk of volledig. Is het tekort volledig, dan wordt de behandeling zelfs afgeraden. Bij de groep met een gedeeltelijk tekort is een dosisaanpassing vereist vanaf de start van de behandeling.

Het instellen van een behandeling met azathioprine is vaak de gelegenheid om te controleren of (herhalings)vaccinaties nodig zijn. Zoals bij alle geneesmiddelen die een immunosuppressief effect hebben, vormen **verzwakte levende vaccins een contra-indicatie**: gele koorts, mazelen, bof, rode hond (rubella), tuberculose (BCG), waterpokken (varicella). Als deze vaccins nodig zijn, moeten ze ofwel minstens 3 weken voor het begin van de behandeling worden toegediend, ofwel 3 maanden na het stopzetten van de behandeling.

Geïnactiveerde vaccins, zoals het griep- en pneumokokkenvaccin, mogen wel worden toegediend. Voor elke vaccinatie raadpleegt u uw arts voor advies.

De combinatie met allopurinol (Zyloric®) is mogelijk, maar moet zeer voorzichtig gebeuren. In elk geval is een lagere dosis nodig, omdat de combinatie het risico op bijwerkingen verhoogt.

Medische opvolging en risico op bijwerkingen

De bijwerkingen van deze geneesmiddelen zijn uiteenlopend en goed bekend: ze worden al gebruikt sinds de jaren 1960. Veel bijwerkingen kunnen worden vermeden of geminimaliseerd door bloedtests strikt te monitoren.

1. Bloedformule

Deze geneesmiddelen veroorzaken vaak een daling van de witte bloedcellen, en in eerder zeldzame gevallen ook van de bloedplaatjes en de rode bloedcellen. Deze bijwerking kan zich manifesteren vanaf de eerste dagen: sommige patiënten (minder dan 1%) zijn immers zeer gevoelig voor het geneesmiddel. Het is erg belangrijk om dat snel op te merken. Daarom is een wekelijkse controle van het volledige bloedbeeld met differentiatie van witte bloedcellen **noodzakelijk tijdens de eerste 4 weken** van de behandeling.

Nadien moet het bloedbeeld **om de 3 maanden** worden gecontroleerd, zolang **de behandeling duurt**. In het algemeen stelt men een trage maar beperkte daling van de witte bloedcellen vast, in het bijzonder van de lymfocyten. Na enkele maanden komt die daling tot stilstand. Toch blijft zelfs meerdere jaren na de behandeling een ernstige daling van de witte bloedcellen mogelijk. Daarom mag de controle van het bloedbeeld niet worden verwaarloosd. Een laattijdige daling van de witte bloedcellen wordt meestal veroorzaakt door geassocieerde factoren, zoals een virale infectie, de inname van een ander geneesmiddel (zoals allopurinol®) of een tekort aan bepaalde vitamines. Een ernstige daling van de witte bloedcellen kan koorts en infecties veroorzaken. Het bloedbeeld moet dus zeer strikt worden gecontroleerd en de resultaten moeten onmiddellijk meegedeeld worden aan de arts.

Tijdens de behandeling kan het volume van de rode bloedcellen toenemen: men stelt dan een matige daling van het aantal bloedcellen vast en een toename van het gemiddelde corpusculaire volume of MCV. Dat wijst erop dat het geneesmiddel werkzaam is en heeft geen gevolgen.

Onderstaande tabel kan helpen om de resultaten van het bloedbeeld te interpreteren en toont alarmsymptomen.

<p>Witte bloedcellen (leucocyten) < 3000/mL of</p> <p>Polymorfonucleaire neutrofielen < 1500/mL of</p> <p>Lymfocyten < 600/mL of</p> <p>Bloedplaatjes (thrombocyten) < 100.000/mL of</p> <p>Hemoglobine < 10 g/dL</p>	<p>Neem contact op met uw arts om te beslissen of de dosis wel of niet moet worden <i>aangepast</i>.</p> <p>Kunt u hem of haar niet bereiken, dan zet u het best de behandeling stop tot u een antwoord krijgt.</p>
<p>Witte bloedcellen (leucocyten) < 1500/mL of</p> <p>Polymorfonucleaire neutrofielen < 1000/mL of</p> <p>Lymfocyten < 200/mL of</p> <p>Bloedplaatjes (thrombocyten) < 70.000/mL of</p> <p>Hemoglobine < 8 g/dL</p>	<p>Stop onmiddellijk de behandeling.</p> <p>Neem contact op met uw arts, vooral om een aangepaste bloedcontrole voor te schrijven, in elk geval voordat u de behandeling probeert te hernemen</p>

2. Intolerantie

Intolerantie voor de geneesmiddelen kan zich uiten in allergische verschijnselen. Die treden gewoonlijk al in een vroege fase op, in de eerste maand na het begin van de behandeling: koorts, huiduitslag, gewrichtspijn, griepachtig syndroom enz.

Twee manifestaties moeten hier worden vermeld, omdat ze verkeerdelijk kunnen doen denken aan de symptomen van de ziekte :

- acute pancreatitis (in 3% van de gevallen): die is verantwoordelijk voor hevige en permanente pijn in de bovenbuik die niet lijkt op de klassieke spasmen van IBD. Om de diagnose te stellen, toont men aan dat de waarde van lipase in het bloed aanzienlijk is verhoogd .
- intense digestieve stoornissen (in minder dan 1% van de gevallen) met diarree, buikpijn, braken, soms malaise en bloeddrukvaling.

Bij beide reacties moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet. Daardoor zullen de symptomen volledig verdwijnen, zonder restverschijnselen. In bepaalde gevallen kan men proberen om azathioprine te vervangen door 6-mercaptopurine, omdat dit product door ongeveer 1 op de 2 patiënten beter verdragen wordt (behalve in geval van pancreatitis: dan moeten beide producten definitief worden stopgezet).

3. Levertoxiciteit

Levertoxiciteit is mogelijk (in 1 tot 3% van de gevallen) en veroorzaakt meestal geen symptomen. Men moet de leverenzymen (ASAT en ALAT, gamma-GT) bepalen vóór de behandeling, maandelijks tijdens de eerste 3 maanden en daarna om de 3 maanden. Deze afwijkingen zijn gewoonlijk snel reversibel na vermindering of stopzetting van het geneesmiddel. Stijgen ze progressief tot meer dan drie keer de normale waarden, dan moet worden overwogen om de medicatie stop te zetten.

Een bijzondere levercomplicatie, nodulaire regeneratieve hyperplasie, zou vooral voorkomen bij mannelijke patiënten die een uitgebreide darmresectie hebben ondergaan. Deze complicatie gaat vaak gepaard met een progressieve en laattijdige daling van de bloedplaatjes. Daarom is bijzondere waakzaamheid vereist.

4. Infecties

De matige verzwakking van de immuniteit die door deze geneesmiddelen wordt veroorzaakt, verhoogt licht het risico op **infecties** (ongeveer 1% van de gevallen). Deze infecties zijn vooral te wijten aan virussen (cytomegalovirus, mononucleosis infectiosa, herpes, zona enz.). Ze worden bevorderd door de combinatie met andere immunosuppressieve behandelingen (corticoiden, ciclosporine, infliximab). Als plotseling koorts, vermoeidheid of onverklaarbaar opgezette lymfeklieren optreden, moet dat onmiddellijk worden gemeld aan de arts.

5. Andere bijwerkingen

Het risico op **lymfoom** (tumorale woekeringen die vertrekken vanuit bepaalde cellen in de lymfeklieren, het beenmerg en bepaalde organen) is reëel maar zeer zeldzaam. In verschillende reeksen van patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa die behandeld werden met azathioprine of 6-mercaptopurine ging het gemiddeld om 1 geval per jaar per 1000 patiënten. Het risico is hoger bij ouderen (> 65 jaar) en mannen.

Men moet op zijn hoede zijn voor twee specifieke types van lymfomen, die **zeer zelden** voorkomen maar potentieel zeer ernstig zijn. Ze treffen vooral jonge mannelijke patiënten (< 30 jaar). Het gaat om:

- het lymfoom geïnduceerd door een primo-infectie met het Epstein-Barr virus (het virus dat verantwoordelijk is voor mononucleosis infectiosa)
- het hepatosplenisch T-cellymfoom, dat meestal waargenomen wordt wanneer het immunosuppressivum lange tijd (meer dan 2 jaar) wordt gecombineerd met een anti-TNF (Infliximab, Adalimumab).

Soms wordt ongewone **haaruitval** waargenomen. Die is niet te wijten aan de behandeling, zodat die maar zelden moet worden stopgezet.

Azathioprine en 6-mercaptopurine veroorzaken een ongewone **gevoeligheid voor de zon**. Bovendien verhogen ze het risico op huidkankers (behalve melanomen), tijdens de behandeling en misschien ook na het stopzetten ervan. Deze niet-melanocyttaire huidkankers zijn gewoonlijk niet levensbedreigend. Niettemin moeten de patiënten nauwgezet de universele regels van

zonnebescherming respecteren: ze moeten blootstelling aan de zon vermijden tijdens de uren waarin de uv-stralen het gevaarlijkst zijn en een doeltreffende zonnecrème gebruiken.

Regelmatige controle door een dermatoloog is ook wenselijk. De dermatoloog zal de frequentie van de controles bepalen, en daarbij rekening houden met andere risicofactoren van huidkanker, zoals het type huidpigmentatie.

6. Voorzorgen voor zwangerschap

Vruchtbaarheid en zwangerschap: Azathioprine en 6-mercaptopurine hebben geen bekend effect op de vruchtbaarheid bij de man en de vrouw. Uit toxicologiestudies bij dieren werd geconcludeerd dat er bij bepaalde soorten een risico voor de foetus zou bestaan. Onderzoek uitgevoerd bij de mens toonde aan dat het risico op foetale afwijkingen of andere zwangerschapscomplicaties niet significant hoger ligt dan het natuurlijke risico.

Indien de behandeling noodzakelijk is om de ziekte onder controle te houden of te krijgen, verkiest men de behandeling verder te zetten op het moment van de conceptie (bij de man en de vrouw) en aan te houden gedurende de hele duur van de zwangerschap. Een zwangerschapswens wordt het best besproken met de specialist. **Die zal de theoretische risico's van de medicatie** (gebaseerd op de gegevens uit dieronderzoek) **afwegen tegen de risico's die de darmziekte zelf opleveren.** Aanbevelingen van de European Crohn's Colitis Organization (ECCO) uit 2015 herhalen dat het nuttig is om de behandeling tijdens de zwangerschap voort te zetten indien de initiële indicatie onbetwistbaar is en indien de voordelen opwegen tegen de risico's.

Uit voorzorg wordt borstvoeding niet officieel aanbevolen, maar het is bekend dat de hoeveelheid product die via de moedermelk bij de pasgeborene terechtkomt zeer gering is (minder dan 0,6% van de maternale dosis). De risico's voor het kind zijn wellicht onbestaande.

Voor aanvullende informatie kunt u altijd terecht bij de arts die u behandelt.

Roken verergert de ziekte van Crohn. Daarom moet u alles doen om te stoppen met roken. Uw behandeling is maar doeltreffend als u ze regelmatig en nauwgezet gebruikt. Als u daar problemen mee hebt, bespreekt u dat met uw arts.