



Tioguanine voor de behandeling van (constitutioneel) eczeem

F.M. Garritsen¹, M.S. de Bruin-Weller²

Azathioprine wordt regelmatig off-label gebruikt voor de behandeling van constitutioneel eczeem en/of handeczeem. In de dagelijkse praktijk stoppen veel patiënten deze behandeling vanwege bijwerkingen en/of ineffectiviteit. Bij een deel van de patiënten is sprake van *skewed* metabolisme, waarbij het grootste deel van de azathioprine omgezet wordt in de levertoxische metaboliet 6-methylmercaptapurine (6-MMP). Het metabolisme van tioguanine leidt meer direct naar het gewenste, farmacologische actieve product 6-thioguanine nucleotides (6-TGN) en lijkt dus een interessante behandeloptie voor patiënten met (constitutioneel) eczeem.

Een man, geboren in 1957, werd naar ons eczeemspreekuur verwezen met een moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem (CE). Hij was in het verleden langdurig behandeld met (zeer) potente lokale corticosteroiden en UVB-lichttherapie. Dit had echter onvoldoende resultaat, waarbij patiënt vervolgens behandeld werd met ciclosporine A, mycofenolaat mofetil en methotrexaat; deze middelen werden gestaakt in verband met onvoldoende effect en/of bijwerkingen. Tijdens het eerste consult op ons eczeemspreekuur was er sprake van een zeer ernstig eczeem met een EASI-score van 40.

Aanvankelijk werd gestart met oraal tacrolimus (Advagraf®), in een dosering van 12 mg/dag. Oraal tacrolimus heeft vaak snel effect op het eczeem en geeft minder bijwerkingen dan ciclosporine. Dit middel was in eerste instantie effectief, maar na enkele maanden kwam het eczeem terug ondanks een adequate tacrolimus bloedspiegel. Patiënt kreeg tevens last van een acrovesiculeus handeczeem, dat niet onder controle was met 2x daags bètamethasoncrème.

Er werd vervolgens gestart met azathioprine, startdosis 50 mg, opgehoogd naar 150 mg/dag. Na enkele maanden was het eczeem op het lichaam redelijk onder controle, maar het handeczeem was nog zeer actief. Voorafgaand aan het eventueel verhogen van de azathiopriinedosis werden de azathioprine-metabolieten gemeten. De 6-thioguanine nucleotides (6-TGN)-waarde was 99 pmol/10⁸ RBC en 6-methylmercaptapurine (6-MMP)-waarde 4208 pmol/10⁸ RBC. Er bleek sprake van een zogenaamd *skewed* metabolisme, waarbij het grootste deel van de azathioprine omgezet wordt in de levertoxische metaboliet 6-MMP. Verhoging van de azathiopriinedosis zou leiden tot nog meer 6-MMP-productie: om deze reden werd de azathioprine gestaakt en werd er gestart met tioguanine (Thiosix®) 15 mg. Dit resulteerde in remissie van zowel het eczeem op het lichaam als het handeczeem. Dalen van de dosis naar 10 mg gaf weer toename van het handeczeem. Patiënt is nu twee jaar klachtenvrij met tioguanine 15 mg/dag en heeft geen subjec-

tieve bijwerkingen of laboratoriumafwijkingen. De 6 TGN-waarde varieert tussen 250 en 330 pmol/10⁸ RBC en er wordt geen 6-MMP meer gemeten.

BESPREKING

Orale immunosuppressiva zijn soms nodig voor patiënten met matig tot ernstig CE, wanneer het eczeem onvoldoende onder controle te krijgen is met adequate topische behandeling. Ciclosporine A is in veel landen het enige geregistreerde orale immunosuppressivum voor de behandeling van CE. Het middel is effectief gebleken in verschillende (gerandomiseerde) studies, maar in de dagelijkse praktijk wordt regelmatig gezien dat patiënten hun behandeling moeten staken vanwege bijwerkingen zoals hypertensie en nierfunctiestoornissen. Andere immunosuppressiva die effectief bleken te zijn in prospectieve (gerandomiseerde) trials en open-labelstudies zijn azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil en mycofenolzuur. [1] Helaas laten recente studies uit de dagelijkse praktijk zien dat ook bij deze middelen een groot deel van de patiënten uiteindelijk stopt met de behandeling vanwege ineffectiviteit of bijwerkingen. In een aantal recente Nederlandse studies werd therapiefalen gezien bij ciclosporine 44,7%, methotrexaat 40%, azathioprine 57% en mycofenolzuur 56%. [2-6]

VERBETEREN PERFORMANCE VAN AZATHIOPRINE

Azathioprine is een van de middelen die regelmatig off-label gebruikt worden voor patiënten met CE.

Het azathioprinemetabolisme is erg complex door de invloed van verschillende enzymen (figuur 1). Azathioprine is een thiopurine pro-drug en heeft zelf geen immunosuppressieve activiteit. In de lever wordt azathioprine omgezet in mercaptopurine. Vervolgens ondergaat mercaptopurine verschillende metabole transformaties, via een complex enzymatisch proces, dat resulteert in een verscheidenheid aan farmacologisch

¹ Aios, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, hoofd Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

actieve metabolieten. De belangrijkste metabolieten die gevormd worden zijn 6-TGN en 6-MMP. De farmacologische (immunosuppressieve) werking van de thiopurines is slechts ten dele opgehelderd, maar wordt voornamelijk grotendeels toegeschreven aan de 6-TGN. Deze metabolieten vertonen sterke gelijkheid met de purinebase guanine en worden als zodanig ingebouwd in leukocyt-DNA, resulterend in cytotoxiciteit en immunosuppressie. Aan de andere kant vormen hoge spiegels van 6-MMP een risico voor het ontwikkelen van subjectieve bijwerkingen en van leverfunctiestoornissen.

In het verleden zijn er, vooral bij inflammatoire darmziekten, verschillende pogingen gedaan om het azathioprinemetabolisme te beïnvloeden. Het is bekend dat de toevoeging van allopurinol het metabolisme kan sturen in de richting van de productie van 6-TGN, ten koste van 6-MMP (figuur 1). Hierbij moet de dosis azathioprine sterk gereduceerd worden (tot 25%) om myelosuppressie te voorkomen. Deze combinatie heeft in verschillende studies geresulteerd in een verbetering van het klinisch effect en een afname van bijwerkingen en leverfunctiestoornissen. Ook bij de behandeling van CE is hiermee inmiddels ervaring opgedaan. In een studie van vijftien patiënten met eczeem resulteerde de toevoeging van allopurinol aan azathioprine in een verbetering van levertoxiciteit en subjectieve bijwerkingen. Het aantal klinische responders steeg en prednisondoseringen konden succesvol worden afgebouwd. [7]

TIOGUANINE

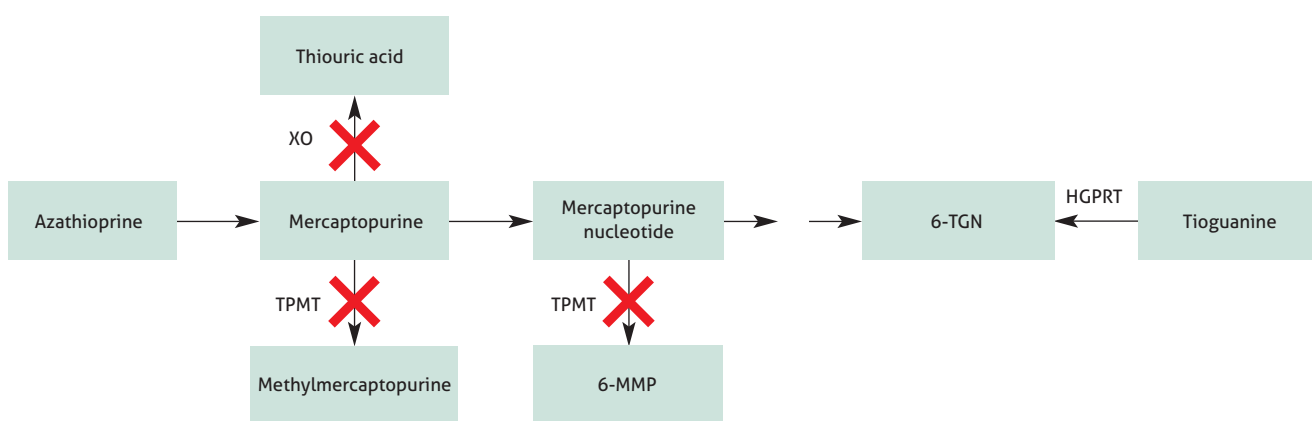
De toevoeging van allopurinol aan azathioprine is een interessante manier om de balans tussen 6-TGN en 6-MMP te verbeteren, maar het betreft een indirecte manier. Tevens bestaat het risico dat de patiënt zich vergist met de azathioprine-dosis en deze niet voldoende reduceert, wat kan leiden tot

beenmergsuppressie. Daarnaast kunnen er bijwerkingen optreden op allopurinol, zoals geneesmiddelenreacties. Het metabolisme van tioguanine leidt meer direct naar het gewenste farmacologische actieve product: 6-thioguanine wordt direct omgezet in 6-TGN door middel van hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) (figuur 1). Hierbij is geen sprake van productie van het potentieel toxische metaboliet 6-MMP.

Tioguanine is daarom een interessante nieuwe behandeloptie voor patiënten met CE en/of handeczeem. Recent is dit middel geregistreerd voor patiënten met inflammatoire darmziekten in Nederland. In 2014 waren er ongeveer 1500 tioguanine-gebruikers in Nederland, waarbij geen serieuze toxiciteit werd gerapporteerd. [8]

In 2016 publiceerden Meijer et al. een systematische review over het gebruik van tioguanine bij inflammatoire darmziekten. [9] In deze review werd klinische verbetering gezien bij 228 van de 353 patiënten met inflammatoire darmziekten die behandeld werden met tioguanine. De resultaten waren gebaseerd op 268 behandeljaren (mediane follow-up 9 maanden, range 3-22 maanden) met een mediane dagelijkse dosering van 20 mg (range 10-80 mg). In totaal stopten 72 patiënten (20%) hun therapie, meestal door bijwerkingen zoals gastro-intestinale klachten, overgevoelighedsreacties en verhoogde leverenzymen.

Er zijn geen studies bekend van tioguanine bij patiënten met CE. Wel zijn er een vijftal publicaties beschikbaar over het gebruik van tioguanine bij psoriasis. Een review van deze studies werd in 2002 gepubliceerd door Sherer et al. [10-15] De geïncludeerde studies toonden een verbetering van de psoriasis, maar beenmergsuppressie was een bijwerking die regelmatig gezien werd. Waarschijnlijk is deze bijwerking gerelateerd aan de hoge dosering tioguanine die in deze studies gebruikt werd (tot 160 mg/dag).



Figuur 1. Thiopurinemetabolisme (vereenvoudigd weergegeven).

Azathioprine (links in de figuur) wordt in de lever omgezet in verschillende metabolieten, waaronder 6-MMP en 6-TGN.

Tioguanine (rechts in de figuur) wordt meer direct omgezet in 6-TGN.

De toevoeging van allopurinol aan azathioprine remt onder andere XO en TPMT (aangegeven met de rode kruizen), wat resulteert in een shift van het metabolisme richting de productie van 6-TGN.

HGPRT= hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase; TPMT = thiopurine S-methyl transferase; XO = xanthine oxidase

In de afgelopen jaren is binnen het UMCU enige ervaring opgedaan met tioguanine in de behandeling van CE en handeczeem. We behandelden acht patiënten (zes met CE en twee met vooral hand/voeteczeem) met tioguanine. Het eczeem verbeterde in de meeste patiënten en twee patiënten konden hun bijkomende behandeling met prednison staken of verlagen. Er werden geen myelotoxiciteit of andere relevante laboratoriumafwijkingen gezien. Er werden een aantal milde subjectie bijwerkingen gerapporteerd; een patiënt heeft de behandeling gestaakt vanwege hoofdpijnklachten. Voorheen was tioguanine alleen beschikbaar in de vorm Lanvis® tabletten van 40 mg. Met het beschikbaar komen van Thiosix® (tioguaninetabletten in 10 mg en 20 mg) is starten met een lage dosering mogelijk. Hiermee kan geleidelijk worden gezocht naar een patiëntpassende dosering, en is het risico op beenmergsuppressie verkleind.

In de dagelijkse praktijk starten we meestal met 10 mg en houden we momenteel een maximale dosering van 20 mg/dag aan. De (beperkte) ervaring leert dat deze dosering vaak hoog genoeg is om een klinisch effect te bewerkstelligen en dat het bijwerkingenprofiel bij deze dosering acceptabel is. Voor start van tioguanine adviseren wij een TPMT-bepaling.

Met de registratie van dupilumab is er recent al een nieuwe speler op de markt bijgekomen voor de behandeling van CE. De verwachting is echter dat de klassieke orale immunosuppressiva een rol zullen blijven spelen in de behandeling van CE. Tioguanine kan een interessante alternatieve behandeloptie zijn voor patiënten met lastig te behandelen eczeem. Ook voor patiënten met handeczeem of andere dermatologische aandoeningen waarvoor nu azathioprine gebruikt wordt, zoals cutane lupus of blaarziekten, kan tioguanine een interessante behandeloptie zijn, maar ervaring hiermee ontbreekt vooralsnog.

LITERATUUR

1. Roekvisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:429-38.
2. Van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;175:199-202.
3. Politiek K, van der Schaft J, Christoffers WA, et al. Drug survival of methotrexate treatment in hand eczema patients: results from a retrospective daily practice study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1405-7.
4. Politiek K, van der Schaft J, Coenraads PJ, et al. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;174:201-3.
5. Christoffers WA, Politiek K, Coenraads PJ, et al. Drug survival of cyclosporine in the treatment of hand eczema: a multicentre daily use study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:63-6.
6. Van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for ciclosporine A in a long term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015;172:1621-7.
7. Garritsen FM, van der Schaft J, de Graaf M, et al. Allopurinol co-prescription improves the outcome of azathioprine treatment in chronic eczema. *Acta Derm Venereol* 2018;98:373-5.

8. Mulder CJ, van Asseldonk DP, de Boer NK. Drug rediscovery to prevent off-label prescription reduces health care costs: the case of thioguanine in the Netherlands. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:123-5.
9. Meijer B, Mulder CJ, Peters GJ, et al. Efficacy of thioguanine treatment in inflammatory bowel disease: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2016;22:9012-21.
10. Sherer DW, Lebwohl MG. 6-thioguanine in the treatment of psoriasis: a case report and literature review. *J Cutan Med Surg* 2002;6:546-50.
11. Molin L, Thomsen K. Thioguanine treatment in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1987;67:85-8.
12. Zackheim HS, Maibach HI. Treatment of psoriasis with 6-thioguanine. *Australas J Dermatol* 1988;29:163-7.
13. Zackheim HS, Glogau RG, Fischer DA, Maibach HI. 6-Thioguanine treatment of psoriasis: experience in 81 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:452-8.
14. Silvis NG, Levine N. Pulse dosing of thioguanine in recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:433-7.
15. Mason C, Krueger GG. Thioguanine for refractory psoriasis: a 4-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:67-72.

SAMENVATTING

Azathioprine (AZA) wordt regelmatig gebruikt in de behandeling van constitutioneel eczeem (CE), maar veel patiënten moeten de behandeling voortijdig staken door bijwerkingen en ineffectiviteit. Behandeling met tioguanine vermindert de productie van potentieel toxische metabolieten, omdat dit middel directer wordt omgezet in de immunosuppressieve metaboliet 6-TGN. Tioguanine is een interessante behandeloptie voor patiënten met moeilijk behandelbaar, ernstig CE die onvoldoende verbetering ervaren van behandeling met AZA.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – azathioprine – tioguanine

SUMMARY

Azathioprine (AZA) is commonly used in the treatment of atopic dermatitis (AD), but high discontinuation rates due to side effects and ineffectiveness are reported. Thioguanine reduces generation of potentially toxic metabolites, because it is primarily converted into the immunosuppressive metabolite 6-TGN by bypassing several rate-limiting metabolic steps. Thioguanine may be an alternative treatment option in patients with difficult to treat, severe AD who failed on AZA treatment.

KEYWORDS

atopic dermatitis – azathioprine – thioguanine

CORRESPONDENTIEADRES

Floor Garritsen

E-mail: f.m.garritsen@umcutrecht.nl