

Vroege predictie hepatotoxiciteit thiopurines bij IBD

André Wieringa

Hepatotoxiciteit, maag- en darmklachten en algehele malaise zijn frequent voorkomende limiterende bijwerkingen van azathioprine en mercaptopurine bij patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD). De klachten zijn vaak gerelateerd aan hoge *steady-state* 6-methylmercaptopurineribonucleotide (6-MMPR)-metaboliëconcentraties. Wong et al. onderzochten de voorspellende waarde van 6-MMPR-concentraties een week na aanvang van de behandeling (t_1) voor de ontwikkeling van deze bijwerkingen.

De cohortstudie bestond uit 270 IBD-patiënten startende met een thiopurine. Bloedmonsters voor metaboliëevaluatie werden verzameld op t_1 . Hepatotoxiciteit werd gedefinieerd als een alanineaminotransaminase-verhoging van minimaal twee keer de bovengrens van de normaalwaarden of een verhouding van alanineaminotransaminase/alkalische fosfatase van 5 of hoger.

47 patiënten (17%) ontwikkelden hepatotoxiciteit gedurende de eerste 20 weken van behandeling. Uit analyse van 174 patiënten op een stabiele dosis thiopurine bleek dat de overschrijding van de 6-MMPR-drempel van $3615 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ erythrocyten

op t_1 een verhoogd risico geeft op hepatotoxiciteit (OR: 3,8; BI95: 1,8-8,0). Leeftijd, mannelijk geslacht en BMI waren belangrijke determinanten. De auteurs ontwikkelden op basis van deze factoren en de 6-MMPR-drempel een voorspellend algoritme voor hepatotoxiciteit (AUC: 0,83; BI95: 0,75-0,91). 6-MMPR-concentraties boven de drempel waren ook gecorreleerd met gastro-intestinale klachten en algehele malaise.

Wong et al. concluderen dat in meer dan 80% van de patiënten thiopurine-geïnduceerde hepatotoxiciteit kan worden verklaard met het ontwikkelde algoritme, waardoor thiopurine-behandeling bij IBD-patiënten vroegtijdig kan worden gepersonaliseerd. ■

- Wong DR, Coenen MJ, Derijks LJ, Vermeulen SH, van Marrewijk CJ, Klungel OH, Scheffer H, Franke B, Guchelaar HJ, de Jong DJ, Engels LG, Verbeek AL, Hooymans PM; TOPIC Recruitment Team. Early prediction of thiopurine-induced hepatotoxicity in inflammatory bowel disease. 2017 Feb;45(3):391-402.

Citeer als: Wieringa A. Vroege predictie hepatotoxiciteit thiopurines bij IBD. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:e1633.