



# Orale immunosuppressiva bij de behandeling van constitutioneel eczeem

F. Garritsen

Op donderdag 8 februari 2018 promoveerde Floor Garritsen aan de Universiteit van Utrecht. Ze verdedigde haar proefschrift getiteld *Oral immunosuppressive drugs in the treatment of atopic dermatitis: improving performance and safety* onder begeleiding van haar promotor dermatoloog prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen en haar copromotoren dermatoloog dr. M.S. de Bruin-Weller en ziekenhuisapotheker dr. M.P.H. van den Broek. In het proefschrift, dat bestaat uit drie delen, wordt de behandeling van patiënten met constitutioneel eczeem (CE) door middel van orale immunosuppressiva besproken.



Floor Garritsen ontvangt haar bul uit handen van haar promotor prof. dr. Carla Bruijnzeel-Koomen.

## DEEL 1

*Kwalitatief en kwantitatief onderzoek naar het gebruik van orale immunosuppressiva voor de behandeling van constitutioneel eczeem in de dagelijkse praktijk in Nederland*

Orale immunosuppressiva zijn gereserveerd voor de behandeling van moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem (CE). Het bestuderen van het voorschrijfgedrag van deze medicijnen kan daarom een indruk geven van de omvang van de totale

populatie patiënten met moeilijk te behandelen CE. Er zijn echter weinig studies gepubliceerd met betrekking tot dit onderwerp.

In hoofdstuk 2 beschrijven we onze tien jaar ervaring met het behandelen van 334 CE-patiënten met orale immunosuppressiva in het UMC Utrecht en het AMC Amsterdam. Ciclosporine A werd gebruikt door 80% van de patiënten, mycofenolaat

mofetil of enteric-coated mycofenolaat sodium door 31%, azathioprine door 14%, methotrexaat door 11%, systemische glucocorticosteroiden door 7% en orale tacrolimus door 5%. Bij de meeste patiënten was ciclosporine A de behandeling van eerste keuze. Helaas werd gezien dat, in tegenstelling tot eerder gepubliceerde prospectieve gecontroleerde trials, veel patiënten hun behandeling moesten staken door bijwerkingen of door ineffectiviteit.

De informatie uit hoofdstuk 2 werd verzameld in twee academische ziekenhuizen met veel ervaring in de behandeling van eczeem. Deze data zijn daarom waarschijnlijk niet representatief voor de gehele Nederlandse populatie. Daarom beschrijft **hoofdstuk 3** een studie waarin we het voorschrijfgedrag van orale immunosuppressiva in Nederland hebben bestudeerd middels het gebruik van een farmaceutische database (NControl). Een algoritme, gebaseerd op de WHO *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*-codes, werd gebruikt om 65.943 patiënten met CE te identificeren binnen deze database. 943 van hen (1,4%) gebruikten tussen 2012 en 2017 ciclosporine A, methotrexaat, azathioprine of mycofenolzuur. Omdat dit algoritme alleen atopische patiënten heeft meegenomen en omdat de database slechts een deel van alle Nederlandse apotheken bevat, werd hiervoor gecorrigeerd. Na correctie werd een totaal aantal van 5070 CE-patiënten gevonden die in deze periode van vijf jaar orale immunosuppressiva gebruikten. Op 31 december 2016 werden, na correctie voor bovenstaande factoren, 2210 patiënten (0,6%) als 'actieve' gebruikers van orale immunosuppressiva gedefinieerd. In de vijfjarige evaluatieperiode werd een afname van het aantal voorschrijvingen van ciclosporine A gezien, vergezeld door een toename van het aantal methotrexaatvoorschrijvingen.

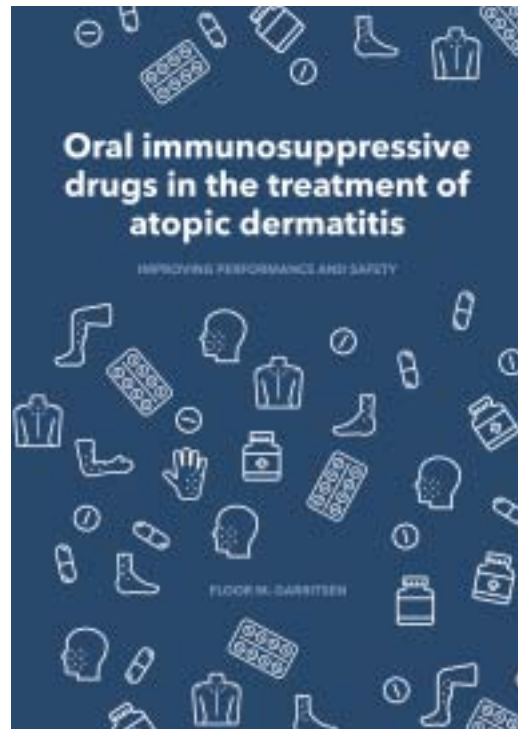
## DEEL 2

### *Open vragen ten aanzien van veiligheid van langdurige behandeling van patiënten met constitutioneel eczeem met orale immunosuppressiva*

Langdurige behandeling met orale immunosuppressiva is vaak nodig om ernstig CE goed onder controle te houden. In de dagelijkse praktijk wordt echter vaak angst gezien voor langdurige behandeling vanwege het risico op bijwerkingen en de ontwikkeling van maligniteiten. Richtlijnen geven niet altijd duidelijkheid over deze risico's. In dit proefschrift hebben we getracht antwoorden te vinden op openstaande vragen met betrekking tot veiligheid van langdurige immunosuppressieve behandeling van patiënten met CE.

### **Risico op lymfopenie en ernstige infecties**

Orale immunosuppressiva worden geassocieerd met lymfopenie en de aanwezigheid van lymfopenie is gerelateerd aan een verhoogd risico op opportunistische infecties. De incidentie van lymfopenie in CE-patiënten die worden behandeld met orale immunosuppressiva is echter vooralsnog onbekend. In de studie in **hoofdstuk 4** evalueerden we het voorkomen van persisterende lymfopenie in patiënten met CE die behandeld worden met orale immunosuppressiva. In totaal werden 11 patiënten met een persisterende lymfopenie gevonden. Het gebruik van prednison leek een risicofactor te zijn voor het



ontwikkelen van een lymfopenie. Er werden geen ernstige infecties gezien. Opvallend was dat het totaal aantal leukocyten vaak normaal was op het moment dat het lymfocytenaantal verlaagd was. De lymfopenie zou gemist zijn wanneer alleen een leukocytenaantal gemeten was. We suggereren daarom om ook het lymfocytenaantal te monitoren, in plaats van alleen het leukocytenaantal. Bij een aanhoudende lymfopenie kan een verwijzing naar een klinisch immunoloog overwogen worden, om infectierisico's en het nut van profylactische antibiotische therapie te bespreken.

### **Risico op HPV-gerelateerde tumoren**

In **hoofdstuk 5** onderzochten we het risico op het ontwikkelen van non-melanoom huidkanker (NMHK, inclusief het basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom [PCC]) in 557 CE-patiënten die tussen 1989 en 2014 werden behandeld met orale immunosuppressiva in Nederland. NMHK tijdens of na behandeling met orale immunosuppressiva werd gerapporteerd bij 18 patiënten (3,2%). We vergeleken de incidentie van het PCC in deze studie met de gehele Nederlandse populatie en vonden een gestandaardiseerde incidentieratio voor het krijgen van een PCC van 13,1. We concludeerden dat het niet duidelijk is of dit verhoogde risico geheel kan worden verklaard door het immunosuppressivagebruik. Zo vonden we geen associatie tussen behandelduur en het risico op NMHK en vonden we bij sommige patiënten een lang interval tussen het staken van de therapie en het ontwikkelen van de maligniteit. Desalniettemin adviseren we dat dermatologen altijd de voordelen en risico's van langdurige behandeling met immunosuppressiva met patiënten bespreken, evenals regelmatige inspectie van de huid en het gebruik van antizonnebrandmiddelen, direct vanaf de start van de immunosuppressieve behandeling.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we het voorkomen van een cervix carcinoom bij 257 vrouwen met CE die behandeld werden met orale immunosuppressiva. In deze patiëntengroep werd geen cervixcarcinoom tijdens of na behandeling gevonden. We concluderen dat geen geïntensiverde screening voor

cervixcarcinoom nodig is voor CE-patiënten die behandeld worden met orale immunosuppressiva. Dit sluit aan bij de huidige aanbevelingen in de Nederlandse richtlijn voor cervixcarcinoom.

### Gebruik van orale immunosuppressiva ten tijden van conceptie

In de review in **hoofdstuk 7** beschrijven we de bestaande literatuur (26 artikelen) over de veiligheid van het gebruik van orale immunosuppressiva door de man ten tijden van de conceptie. Het merendeel van de studies over azathioprine, methotrexaat en mycofenolzuur die hun data vergeleken met een gezonde controlepopulatie concludeerden dat er geen verhoogd risico werd gezien op negatieve zwangerschapscomeest of afwijkingen bij het kind. Desalniettemin werden vroeggeboorte, spontane abortus, laag geboortegewicht en congenitale malformaties gerapporteerd met wisselende incidenties. Een mogelijk risico op negatieve zwangerschapscomeest of afwijkingen bij het kind bij het paternaal gebruik van deze medicatie kan daarom niet geheel worden uitgesloten. We adviseren daarom aan artsen om met hun mannelijke patiënten te bespreken of er een actuele kinderwens is, voorafgaand aan de behandeling met immunosuppressiva. De discrepanties in studies in de literatuur en de voor- en nadelen van immunosuppressieve therapie moeten besproken worden met de patiënt. Indien mogelijk, dan gaat de voorkeur uit naar behandeling met ciclosporine A.

## DEEL 3

### Het verbeteren van de effectiviteit van thiopurines; de zoektocht naar nieuwe behandelopties voor moeilijk te behandelen constitutioneel eczeem

Azathioprine wordt regelmatig off-label gebruikt bij de behandeling van CE, maar de therapeutische mogelijkheden van azathioprine worden waarschijnlijk nog niet optimaal benut. Het metabolisme van azathioprine is complex door de betrokkenheid van verschillende enzymen. Azathioprine heeft zelf geen immunosuppressieve activiteit en wordt in de lever omgezet in verschillende farmacologisch actieve metabolieten. De meest belangrijke metabolieten zijn 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) en methylated 6-methylmercaptopurine (6-MMP). Het immunosuppressieve effect van azathioprine wordt bewerkstelligd door de 6-TGN-metabolieten; hoge levels van 6-MMP kunnen hepatotoxiciteit veroorzaken.

### Azathioprine metabolietspiegels

In een poging om behandeling van patiënten te individualiseren, kan de azathioprinedosering worden afgestemd op de levels van 6-TGN en 6-MMP. Deze methode, die 'therapeutische drug monitoring' wordt genoemd, wordt al regelmatig gebruikt bij patiënten met inflammatoire darmziekten. Bij CE is hiermee echter nauwelijks ervaring.

In de studie in **hoofdstuk 8** onderzochten we of het meten van metabolieten de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van azathioprinebehandeling bij patiënten met eczeem kan verbeteren. Azathioprine metabolietspiegels werden gemeten bij eczeempatiënten gedurende onderhoudsbehandeling (deel I van de studie) en gedurende ophoging van de dosis (deel II).

Een brede spreiding in metabolietspiegels werd gezien. In deel I van de studie (32 patiënten) werd geen significant verschil gezien in 6-TGN-levels tussen klinische responders en non-responders. Er werd geen hepatotoxiciteit of myelotoxiciteit geobserveerd. In deel II werd getoond dat bij alle patiënten de levels van 6-TGN en 6-MMP toenamen wanneer de dosering azathioprine werd verhoogd.

We concluderen dat voor individuele patiënten routinematige metingen van 6-TGN- en 6-MMP-spiegels behulpzaam kunnen zijn bij het optimaliseren van de azathioprinedosis en bij het verbeteren van het klinisch effect en het verminderen van bijwerkingen.

### De toevoeging van allopurinol

De toevoeging van allopurinol zorgt voor een shift van het azathioprine metabolisme richting de productie van 6-TGN ten koste van 6-MMP. Bij patiënten met inflammatoire darmziekten is veel ervaring met deze combinatie van azathioprine en allopurinol. In **hoofdstuk 9** onderzochten we het effect van het toevoegen van allopurinol aan de behandeling met azathioprine op de metabolietlevels, bijwerkingen en het klinisch effect in vijftien patiënten. De reden voor het starten van allopurinol in deze patiënten was ineffectiviteit van azathioprine monotherapiebehandeling, bijwerkingen of een *skewed metabolism* (waarbij er vooral 6-MMP wordt gevormd en minder 6-TGN). Na de toevoeging van allopurinol stegen de 6-TGN-levels en daalden de 6-MMP-levels in alle patiënten. Voorafgaand aan de toevoeging van allopurinol waren vier patiënten (26,7%) gedefinieerd als een klinische responder; na de toevoeging van allopurinol steeg dit aantal naar zeven patiënten (56,7%,  $p = 0,013$ ). Er werden geen bijwerkingen gezien. We concluderen dat de toevoeging van allopurinol de behandeling met azathioprine kan optimaliseren in patiënten met chronisch eczeem.

### Thioguanine

De hypothese bestaat dat behandeling met thioguanine in plaats van azathioprine de vorming van potentieel toxische metabolieten reduceert, doordat thioguanine primair wordt omgezet in het therapeutisch actieve metaboliet 6-TGN. In **hoofdstuk 10** onderzochten we of behandeling met thioguanine in patiënten met moeilijk behandelbaar CE effectief is. Vijf patiënten met ernstig CE die eerder niet succesvol werden behandeld met azathioprine werden nu behandeld met thioguanine. Na drie maanden was in de meeste patiënten een klinische verbetering te zien. Er werden geen myelotoxiciteit en geen andere relevante laboratoriumafwijkingen gezien. Enkele milde subjectieve bijwerkingen werden gerapporteerd. Eén patiënt stopte voortijdig met de behandeling door hoofdpijnklachten.

We concluderen dat thioguanine een alternatieve behandeloptie kan zijn voor patiënten met moeilijk te behandelen CE, die eerder niet succesvol werden behandeld met azathioprine.

---

### CORRESPONDENTIEADRES

Floor Garritsen

E-mail: [f.m.garritsen@umcutrecht.nl](mailto:f.m.garritsen@umcutrecht.nl)