

## Mercaptopurine/azathioprine en fotosensibilisatie

Publicatie	Nr. 11 - 3 december 2015
Jaargang	49
Rubriek	Let op!
Auteur	Lareb
Pagina's	130-131

Van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb kregen wij deze maand de volgende informatie over bijwerkingen.

Achtergrond. Mercaptopurine (Puri-Nethol®, Xaluprine®) is een oncolyticum behorend tot de groep van de antimetaboliëten en is geregistreerd voor de behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) bij volwassenen en als weesgeneesmiddel off label bij kinderen met een acute lymfoblastische leukemie.<sup>1,2</sup> Bij volwassenen is het ook geregistreerd voor de behandeling van lymfoïde blastencrisis bij chronische myeloïde leukemie (CML).<sup>1,2</sup> Het middel wordt voorts off label toegepast bij de behandeling van inflammatoire darmziekten.<sup>2</sup> Mercaptopurine werd in 2014 aan ruim 6.000 patiënten voorgeschreven ([www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)). Azathioprine (merkloos, Azafalk®, Imuran®) wordt toegepast na orgaantransplantaties en diverse auto-immuunziekten en chronische inflammatoire aandoeningen.<sup>1</sup> Mercaptopurine is de actieve metaboliet van azathioprine. Azathioprine werd in 2014 aan ruim 27.000 patiënten voorgeschreven ([www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)). Voor azathioprine is fotosensibilisatie reeds beschreven in de literatuur,<sup>3-5</sup> en daarmee is het aannemelijk dat dergelijke reacties tevens voor kunnen komen bij het gebruik van mercaptopurine. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving zowel meldingen van fotosensibilisatie van azathioprine als van mercaptopurine.

Beschrijving. Tot mei 2015 ontving Lareb drie meldingen van fotosensibilisatie bij het gebruik van mercaptopurine. Het betrof twee mannen (21 en 65 jr.) en een vrouw (28 jr.). Alle drie hadden zij tijdens het gebruik één of meerdere symptomen van fotosensibilisatie, zoals jeuk en huiduitslag, na blootstelling aan zonlicht of het gebruik van een zonnebank. De tijd totdat de klachten ontstonden, varieerde van twee tot vier maanden na het begin van de behandeling met mercaptopurine. Bij al deze patiënten werd het gebruik van mercaptopurine gecontinueerd en zij

herstelden, bij twee patiënten is bekend dat het herstel respectievelijk twee dagen en twee weken in beslag nam. Bij één patiënt werd opgemerkt dat hij de klachten eerder had ervaren tijdens het gebruik van mercaptopurine. Eén patiënt merkte op dat het gebruik van een zonnebrandcrème met factor 15 geen effect had, één andere patiënt begon na deze klachten met het gebruik van een zonnebrandcrème met factor 50 en heeft de klachten daarna niet nogmaals ervaren. Eén patiënt gebruikte als comedicaatie mesalazine (merkloos, Asacol®, Mezavant®, Pentasa®, Salofalk®), waarvoor fotosensibilisatie in de literatuur wordt beschreven.<sup>6,7</sup>

Van azathioprine ontving Lareb zeventien meldingen van fotosensibilisatie. Het betrof vijftien vrouwen en twee mannen tussen de 14 en 62 jaar (med. 32 jr.). In de casussen werd azathioprine bij vijftien patiënten gebruikt voor de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa, twee patiënten gebruikten het voor de indicatie reumatoïde artritis. De klachten ontstonden terwijl azathioprine soms al langere tijd werd gebruikt en de latentietijd varieerde van drie weken tot vier jaar. Evenals bij de meldingen bij mercaptopurine ontstonden ook bij azathioprine de klachten na blootstelling aan ultraviolette (UV)-straling van de zon of van de zonnebank. Tien patiënten continueerden de behandeling met azathioprine. Bij drie patiënten werd herstel van de klachten na het staken van het gebruik van azathioprine gemeld. Vijf patiënten werden behandeld voor de fotosensibilisatiereactie en daarbij werden antihistaminica, zonnebrandcrème en lokaal toegediende corticosteroiden toegepast. Zeven van de beschreven patiënten gebruikten comedicaatie waarvoor fotosensibilisatie is beschreven in de literatuur,<sup>6-10</sup> dit betrof naproxen (merkloos), enalapril (merkloos, Enalapril FNA, Renitec®) en mesalazine.

Bespreking. Opvallend is dat zowel bij de meldingen van mercaptopurine als bij die van azathioprine de latentietijd soms oploopt tot maanden of jaren. Mogelijk is dit te verklaren door de variatie in blootstelling aan UV-straling gedurende het jaar bij deze patiënten. Tevens gebruikten zeven patiënten comedicaatie waarvan fotosensibilisatie is beschreven. Daarbij is het onduidelijk in hoeverre dit een rol heeft gespeeld bij het ontstaan van deze klachten.

Zowel mercaptopurine als azathioprine worden gemetaboliseerd tot onder meer 6-thioguanine, waarvan bekend is dat het licht in het UV-A-spectrum absorbeert, na incorporatie in het DNA. Blootstelling aan UV-A-straling zou vervolgens kunnen leiden tot de productie van vrije zuurstofradicalen met cellulaire schade als gevolg.<sup>11-13</sup> De beschreven bijwerkingen kunnen derhalve worden beschouwd als een type A-bijwerking, een bijwerking waarvan het werkingsmechanisme bekend is.

## Plaatsbepaling

Het is goed dat voorschrijvers en aflevertaars erop bedacht zijn dat het gebruik van mercaptopurine en gelijktijdige blootstelling aan UV-straling kan leiden tot fototoxische reacties. Indien zij dergelijke reacties waarnemen of vermoeden, is het aangewezen deze te melden bij Lareb.

In [Gebu 2010; 44: 37-42](#) is aandacht besteed aan geneesmiddelengeïnduceerde fotodermatosen. Daar is onder meer aangegeven dat patiënten die fotosensibiliserende geneesmiddelen krijgen voorgeschreven, moeten worden gewaarschuwd voor het risico verbonden aan de blootstelling aan zonlicht en intensief kunstlicht, zoals zonnebanken, sterke halogeenlampen, felle lampen in operatiekamers en in tandartsenpraktijken. Als blootstelling niet is te vermijden, dient men beschermende kleding te dragen. Het gebruik van een zonnecrème met

een hoge beschermingsfactor biedt enige bescherming, maar is niet altijd voldoende.

## Literatuurlijst

1. Productinformatie mercaptopurine (Puri-Nethol®), via; [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl), Geneesmiddeleninformatiebank.
2. Informatorium Medicamentorum. KNMP: Den Haag, 2015.
3. Anoniem. Azathioprine and photosensitivity reactions. Lareb Kwartaalbericht 2008/1. Via: [http://www.lareb.nl/Signalen/kwb\\_2008\\_1\\_azath](http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2008_1_azath).
4. Hofbauer GF, et al. Reversal of UVA skin photosensitivity and DNA damage in kidney transplant recipients by replacing azathioprine. *Am J Transplant* 2012; 12: 218-225.
5. Perrett CM, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol* 2008; 159: 198-204.
6. Cozzani E, et al. Photosensitivity induced by mesalazine: report of a case. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 923-924.
7. Al-Niaimi F, et al. Mesalazine-induced photosensitivity. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 105-106.
8. Gutiérrez-González E, et al. Photosensitivity induced by naproxen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27: 338-340.
9. Sánchez-Borges M, et al. Photoallergic reactions to angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 621-622.
10. Kanwar AJ, et al. Photosensitive lichenoid eruption due to enalapril. *Dermatology* 1993; 187: 80.
11. O'Donovan P, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005; 309: 1871-1874.
12. Perrett CM, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol* 2008; 159: 198-204.
13. Attard NR, et al. UVA photosensitization of thiopurines and skin cancer in organ transplant recipients. *Photochem Photobiol Sci* 2012; 11: 62-68.

U wordt verzocht bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Meldingsformulieren kunt u vinden in op [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).