

# «Εκπαιδευτική Ημερίδα ΕΠΕΓΕ 2010»

## Ανοσοκατασταλτικά στην Ελκώδη Κολίτιδα

Κωνσταντίνος Χ. Κατσάνος  
Λέκτορας Γαστρεντερολογίας



Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων  
Διευθυντής: Καθηγητής Επ.Β. Τσιάνος

Αθήνα, 2 Οκτωβρίου 2010



- Ασθενής 25 ετών, διαγνώσθηκε με ελκώδη παγκολίτιδα, έχει 5 κενώσεις την ημέρα, με λίγο αίμα. Λευκα 9000, πολυ 70%, οριακή crp. Η κολονοσκόπηση δείχνει διάχυτο ευθρυπτότητα, απώλεια της αγγείωσης, διαβρώσεις, χωρίς βαθιά έλκη
- Γυναίκα 25 ετών με ιστορικό ελκώδους ορθίτιδος απο έτους, είναι έγκυος 12 εβδ και παρουσιάζει βαριά επιδείνωση . 10 αιμορραγικές κενώσεις την ημέρα, πυρετός, λευκοκυττάρωση, υψηλή срп, χαμηλή λευκωματίνη και χοληστερίνη. Στην χαμηλή κολονοσκόπηση έχει βαθιά πηγαδοειδή έλκη. Σημαντική κοιλιακή ευαισθησία, ταχυσφυγμία. Εναρξη κορτιζόνης ενδοφλεβίως
- Υποθέτουμε ότι οι παραπάνω περιπτώσεις μπήκαν σε ύφεση φαρμακευτικά, ποιά θεραπεία συντήρησης προτείνουμε
- Στην περίπτωση που η ύφεση) επιτεύχθηκε με κορτιζόνη/ στην περίπτωση που επιτεύχθηκε με κυκλοσπορίνη

# Βαριά ΕΚ-κίνδυνος κολεκτομής





# Κυκλοσπορίνη

- Θεραπεία συντήρησης
- Σκεύασμα: Sandimmun Neoral
- capsules 10, 25, 50, or 100 mg
- Solution 100 mg ciclosporin\*/mL
- Πόσο συχνά χρησιμοποιείται στην πράξη?
- Επαγωγή 4 mg/kg/day για 14 ημ.
- Δοσολογία: 7-7.5 mg/ kg/ημ σε 2 δόσεις [10-15mg/Kg?]
- Επιθυμητά επίπεδα 250 - 350 ng/mL,
- Ύφεση από του στόματος 8 mg/kg/day (για 3-6 μήνες?)
- Μέτρηση επιπέδων: κάθε 1-2 ημέρες
- Μέτρηση επιπέδων σε οξεία/χρόνια χορήγηση
- Μέτρηση επιπέδων σε δόση 4mg vs 2mg/Kg?
- Κέντρα που μετρούν επίπεδα: Μεταμοσχευτικά κυρίως..



# Κυκλοσπορίνη

- Έγχυση **2-4 mg/Kg** (παρόμοια αποτελεσματικότητα) για 7-10 ημ (και ως 14 ημ)
- Έχουν δοθεί και δόσεις  $>5 \text{ mg/Kg}$
- Ακολουθεί από του στόματος 8-10mg/Kg/d και για σχετικά βραχύ χρονικό διάστημα (3-6 μήνες)
- «Γέφυρα» ανοσοκαταστολής



# Tacrolimus

- Σκεύασμα: Prograf (FK506)
- Δοσολογία
- P.O 0.5, 1, 5mg
- I.V 5mg/ml
- Αρχική από στόματος δόση 0.05 mg/kg 2 φορές/ημ.
- Επιθυμητή συγκέντρωση 10 - 15 ng/mL
- Δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα και ανεπιθύμητες δράσεις



N=48

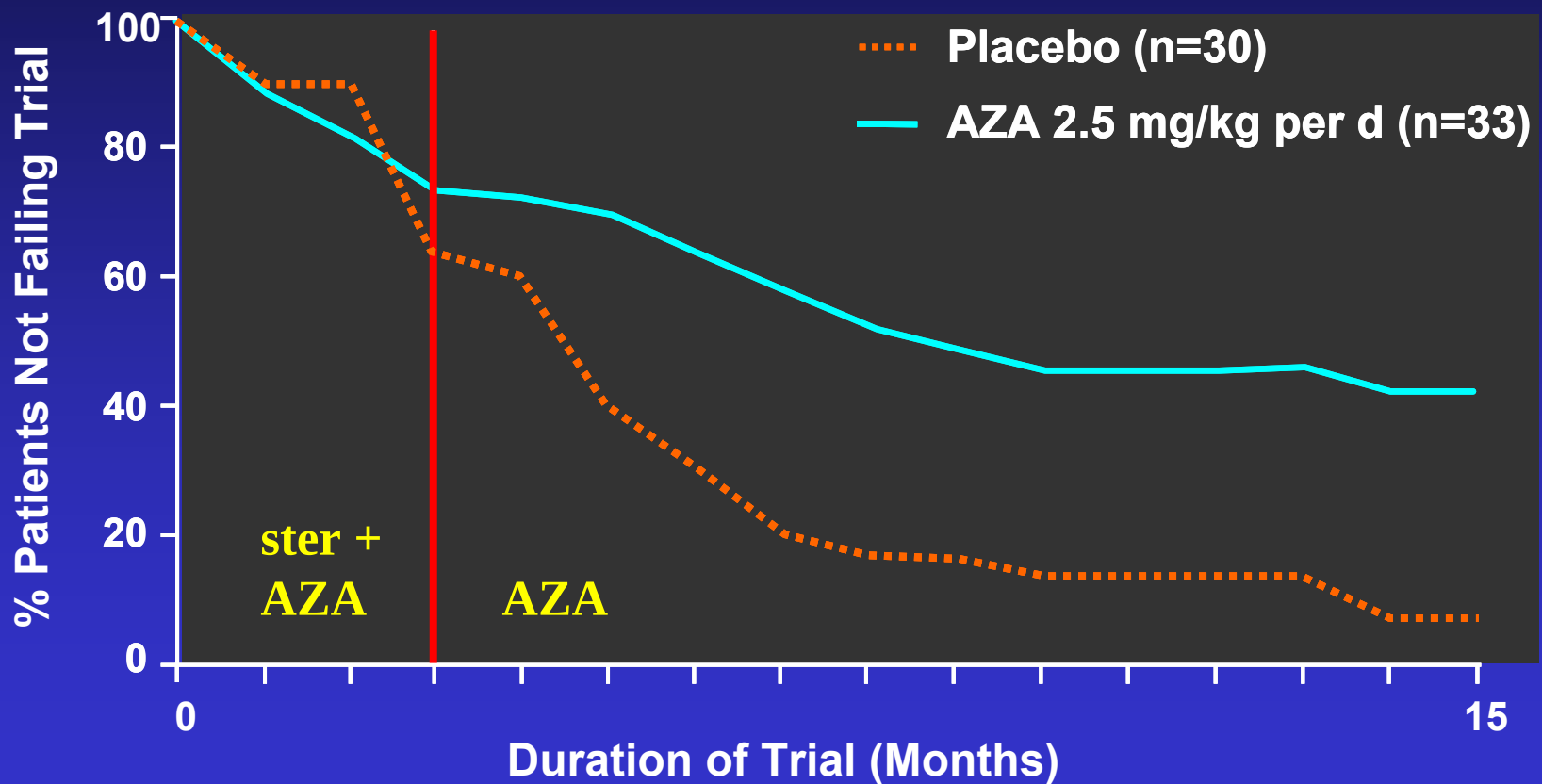
# Tacrolimus σε NK



Sandborn et al Gastroenterology 2003: 125:380-8

# Azathioprine

Remission induced by prednisolone; tapered over 12 wks



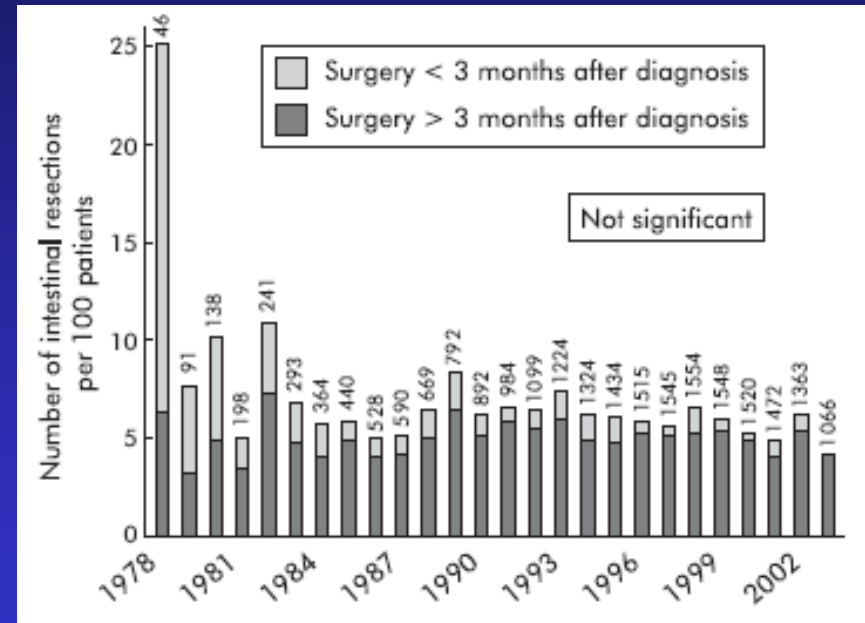
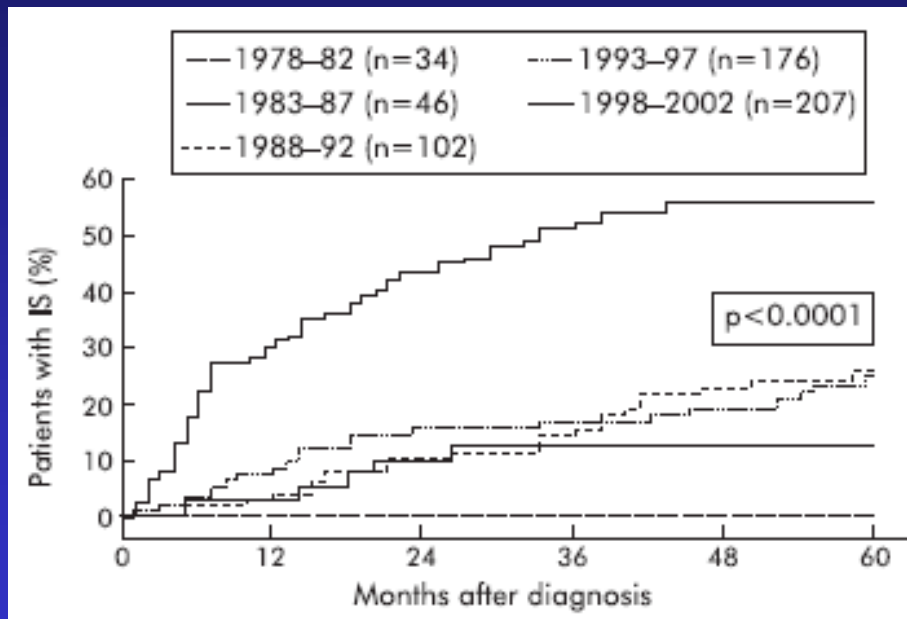
# Ενδοσκοπική επούλωση με AZA





# Azathioprine: Χειρουργεία σε ΝΚ

N= 2573 (565 patients seen <3 months after diagnosis)





# Ανοσοκατασταλτικά στην Ελκώδη Κολίτιδα

- Επί συντήρησης με Ινφλιξιμαμπ
- Υπάρχουν δεδομένα ή ανάγκες συγχορήγησης με αντιμεταβολίτες ?
- Υπάρχει δυνατότητα ή δεδομένα για **stepping down**, σε συντήρηση με αντιμεταβολίτες μόνο ( με ή χωρίς αμινοσαλκυλικά) ?
- Όχι, μα από τις μελέτες στη ΝΚ φαίνεται πως η μακρά συγχορήγηση δημιουργεί
- προβλήματα



# Συγχορήγηση αντιμεταβολιτών με βιολογικά

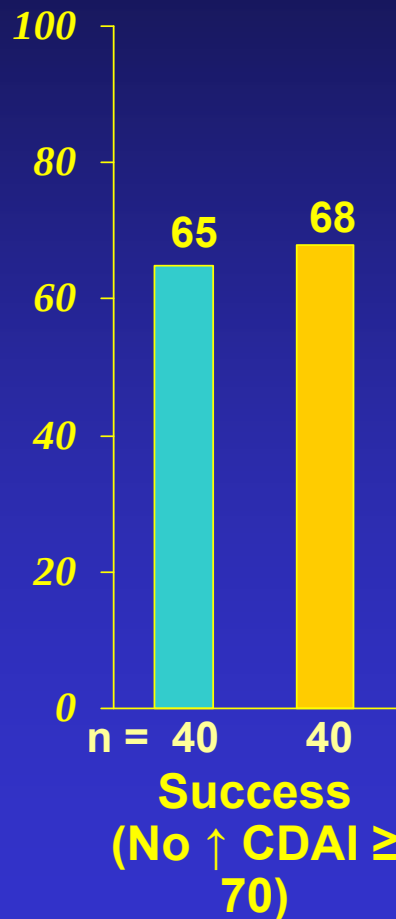
- Τα δεδομένα της NK
- Κλινική κρίση για χορήγηση



# Continuation of Immunomodulators (IMMs) Is Not Required to Maintain Efficacy With Biologic Agents

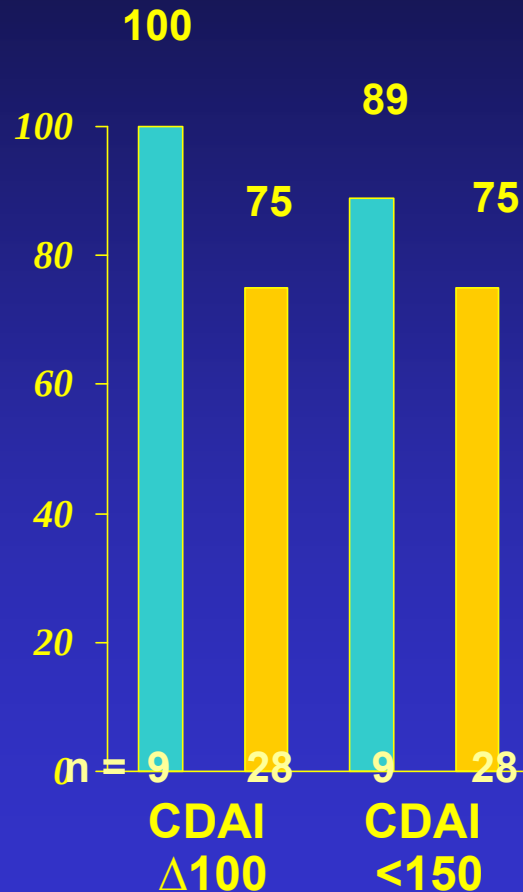
■ With concomitant IMMs ■ Without concomitant IMMs

## Infliximab



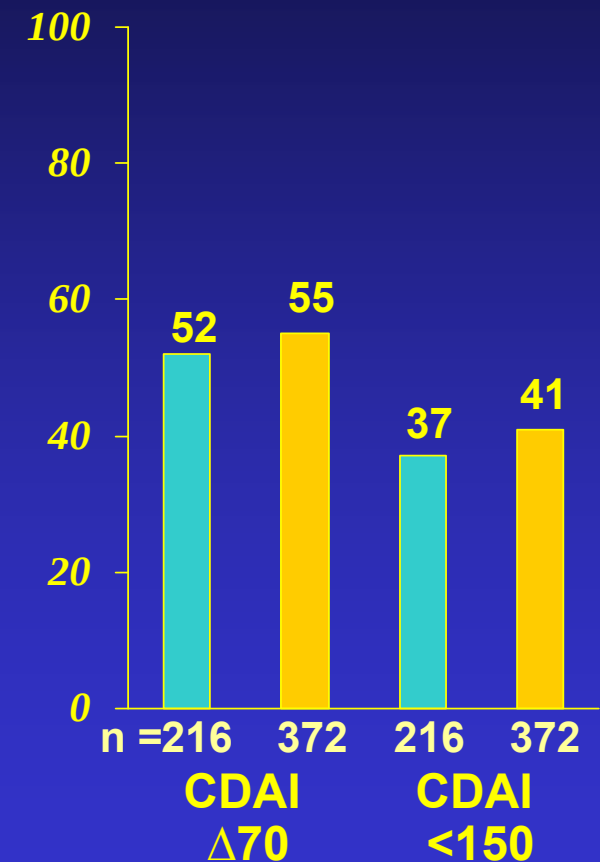
van Assche G, et al.  
DDW 2006, Abstract 923.

## Adalimumab\* (CLASSIC II)



\* 40 mg EOW or weekly.  
Panaccione, et al.  
DDW 2006, Abstract T1124.

## Natalizumab (ENACT-2)

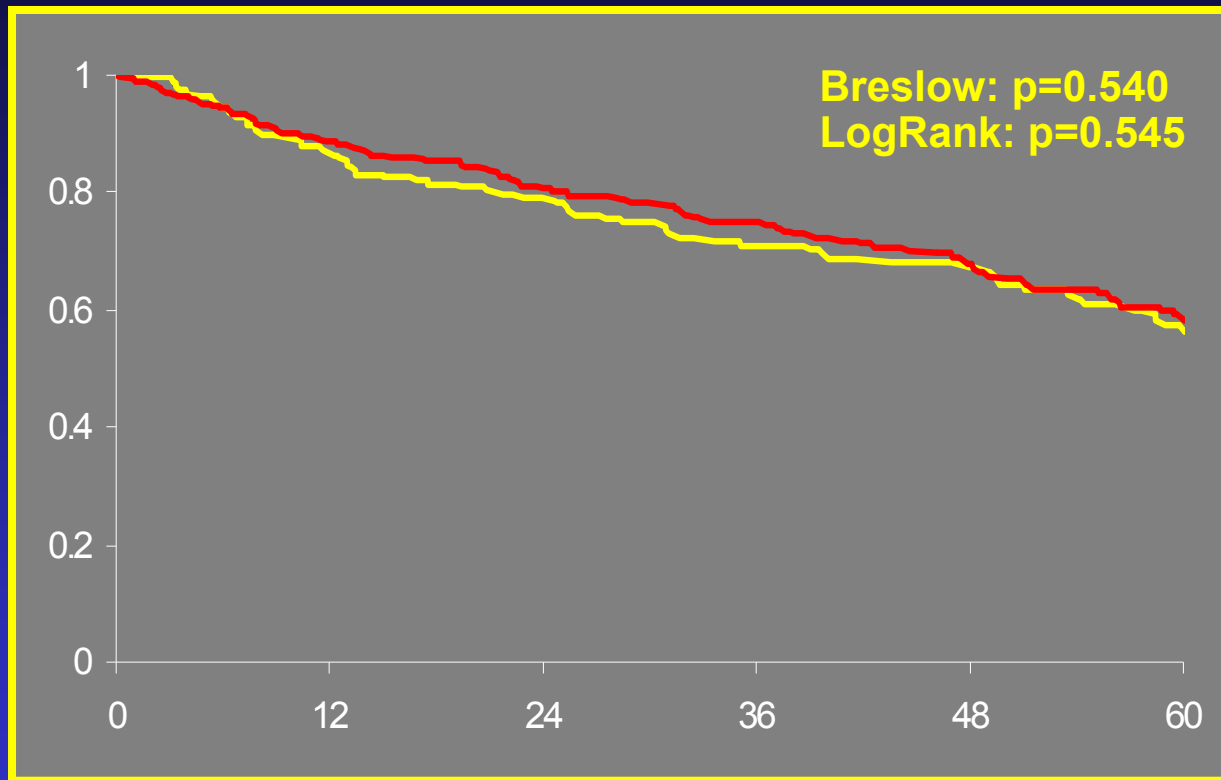


Sandborn, et al.  
DDW 2006, Abstract T1137.



# Παρατεταμένο κλινικό όφελος ανεξάρτητα από τη συγχορήγηση ή όχι ανοσοκατασταλτικών

Ποσοστό ασθενών με  
παρατεταμένη κλινική  
ανταπόκριση



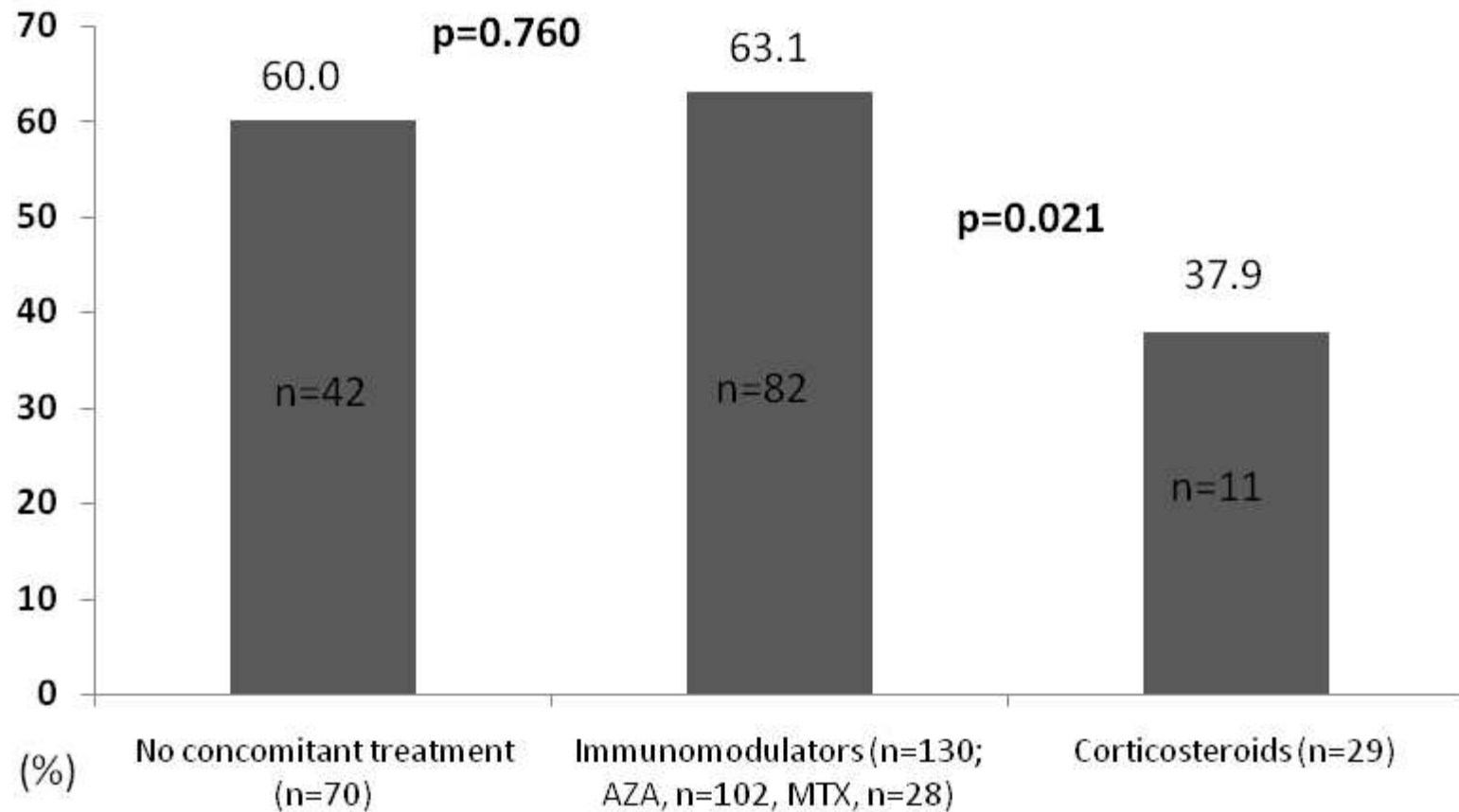
n=547

Μήνες

- Ανοσοκατασταλτικά (n=275 on AZA, n=51 on MTX)
- Όχι Ανοσοκατασταλτικά



# Mucosal healing with respect to concomitant treatment at follow-up endoscopy





|                 | OR   | 95% CI   | Type infection   |
|-----------------|------|----------|------------------|
| Corticosteroids | 3.4  | 1.8-6.2  | Candidiasis      |
| AZA/6MP         | 3.1  | 1.7-5.5  | Viral (CMV, EBV) |
| Infliximab      | 4.4  | 1.2-17.1 | histoplasmosis   |
| 2 or more drugs | 12.9 | 4.5-37   |                  |
| CS+AZA/6MP      | 15.7 | 4.1-59.5 |                  |



- Πότε λοιπόν αποφασίζουμε την έναρξη αντιμεταβολιτών?
- Όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση τους π.χ
- Ιστορικό προηγούμενης ανεπιθύμητης δράσης
- Κύηση (?)
- Θηλασμός
- Νεοπλασία
- Σοβαρή λοίμωξη





- Τι προκαταρκτικές εξετάσεις ή ενέργειες κάνουμε πχ εμβολιασμοί



ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
&  
ΗΠΑΤΟ-ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ

ΙΑΤΡΕΙΟ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Διευθυντής: Καθηγητής Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

### Ημερομηνία Screening

ΝΑ ΚΡΑΤΕΙΤΑΙ ΟΡΟΣ συνολικά 3ml ΣΕ 2 ΕΡΕΝΔΟΡΦ ΓΙΑ ΤΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

| ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ | ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ |
|-------------------------|---------------------------|
|-------------------------|---------------------------|

ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

CRP

ΤΚΕ

RF

INR / aPTT

C3

C4

### ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

ANA

Glc

AMA

Cre / Ure

anti-CMV

γGT /ALP

anti-TOXO

AST(SGOT) / ALT(SGPT)

anti-EBV

TBL / DBL

anti-HSV1,2

CK / CK MB

anti-HTLV1,2

LDH

anti-Yersinia

AMS

anti-αμοιβάδα

K+ / Na+

Άμεσο παρασκεύασμα κοπράνων

Ca++ / PO4

Παρασιτολογική κοπράνων

Cl

Καλλιέργεια κοπράνων

Zn / Mg

TPR / ALB

### Γενική ούρων

H/Φ λευκωμάτων

CHOL / HDL / TRG

### Test ΚΥΗΣΗΣ

ουρικό οξύ

Fe /TIBC

### ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ

B12

Anti-HAV

Φυλλικό οξύ

HBsAg

Φερριτίνη

Anti-HBs

TSH

Anti-HBcore IgM

F-T4

Anti-HBcore IgG

PTH

HBeAg

CEA

Anti-HCV

aFP

Anti-HIV

CA 19.9

PSA

CA 125

CA 15.3

### ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΟ

### ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

A/ΘΩΡΑΚΑ - Α/ΚΟΙΛΙΑΣ

ΥΠΕΡΗΧΟΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

MRI ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

### ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

### ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟ

TEST PAPANICOLAOU

### ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ

### ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

ΑΝΤΙΓΡΙΠΠΙΚΟΣ

MANTOUX

ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΚΟΚΟΥ

HPV



## Σημαντικοί εμβολιασμοί κατά τη διάγνωση της ΙΦΠΕ

- **Ανεμευλογιάς** [σε (-) ιστορικό / (-) ορολογικό έλεγχο]
- **Αντιγριππικό** (ετήσιο)
- **Αντιπνευμονοκοκκικό** (διαρκεί 5 έτη)
- **Ηπατίτιδας Β** (έλεγχος επάρκειας >10 UI/ml)
- **HPV** (12 έως 26 ετών)

*Mamula et al Clin Gastro Hepatol 2007*

*Melmed Am J Gastro 2010*



## Πρόγραμμα εμβολιασμών σε ασθενείς με ΙΦΠΕ

- **Ασφαλή εμβόλια** (ανεξάρτητα από τη λήψη ανοσοκαταστολής)
- **Ο εμβολιασμός με νεκρά, αδρανοποιημένα ή ανασυνδυασμένα εμβόλια**
- Διφθερίτιδας [DTP]
- Τετάνου
- Κοκκύτη
- Πολιομυελίτιδας (παρεντερικό)
- Αντιγριππικό
- Αντι-πνευμονοκοκκικό
- Ηπατίτιδας A & B
- *Salmonella typhi*
- Μηνιγγιτιδόκοκκου
- Χολέρας
- Ιαπωνικής & tick-borne εγκεφαλίτιδας
- HPV
- Αντιγριππικό

*Rahier et al JCC 2009*

*Toruner et al Gastro 2008*



# Εμβολιασμοί στην ΙΦΠΕ

- Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς αντενδείκνυνται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με ΙΦΠΕ
- Καμιά ανεπιθύμητη δράση των νεκρών ή αδρανοποιημένων εμβολίων
- Μικρότερη αποτελεσματικότητα εμβολιασμού σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με ΙΦΠΕ



## Πρόγραμμα εμβολιασμών σε ασθενείς με ΙΦΠΕ

- Μη επιτρεπτά / μη ασφαλή εμβόλια
- BCG
- Με ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς
- MMR (ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας)
- Typhoid Ty21a
- Κίτρινου πυρετού
- Γρίππης (ζωντανός ιός)
- Πολυομυελίτιδας pos
- Ανεμευλογιάς (πιθανά ασφαλές)
- **ΠΡΟΣΟΧΗ !**
- Αν προηγηθεί τέτοιος εμβολιασμός καθυστέρηση έναρξης ανοσοκαταστολής για 3 εβδομάδες
- Αν χορηγηθεί ανοσοκαταστολή και μετά διακοπεί τότε αυτός ο εμβολιασμός 3 μήνες μετά

*Kumar et al Am J Transplant 2007*

*Sands B et al. IBD journal 2004*



- Πως εισάγουμε τους αντιμεταβολίτες?



## Πως εισάγουμε τους αντιμεταβολίτες

- Σχήμα επαγωγής ? ( $2 \text{ mg/Kg/d} \times 2-10\text{d}$ )
- Σταδιακή αύξηση στην αρχή (1η εβδομάδα) με ευαισθητοποίηση του ασθενούς για πιθανά συμπτώματα
- Ανεξάρτητα γευμάτων (μετά ίσως καλύτερα)
- Σχήμα συντήρησης  $2-3 \text{ mg/Kg/d}$
- Σε μια\* ή δύο δόσεις (π.χ  $100-50$ )



# Δοσολογία AZA, 6-MP, 6-TG

|                                   | Βέλτιστη δόση<br>mg/Kg | Συνήθης<br>δόση mg/d | Μέγιστη δόση<br>(mg) |
|-----------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| Azathioprine<br>(50mg)            | 2-3 (2.08x6-MP dose)   | 100-150              | 200                  |
| 6-MP<br>Purinethol (50mg)         | 0.48 x AZA dose        | 50-75                | 100                  |
| Thioguanine-6-TG<br>Lanvis (40mg) | 0.2-0.25               | 25-30                | 40-80                |



- Πως παρακολουθούμε τον άρρωστο?
- Γενική αίματος-τρανσαμινάσες
  - -ανά εβδομάδα τον 1ο μήνα
  - -ανά μήνα το 1ο τρίμηνο
  - -ανά τρίμηνο συνεχώς



- Τι αντιδράσεις μπορούμε να περιμένουμε?

# ΑΖΑ και ΙΦΠΕ

## Αίτια αποτυχίας των θειοπουρινών στην ΙΦΠΕ

| Εξήγηση                   | % αποτυχίας | 6-TG επίπεδα στα RBC | 6-MMP στα RBC |
|---------------------------|-------------|----------------------|---------------|
| Ανεπαρκής δόση            | 74          | χαμηλά               | χαμηλά        |
| Επικρατής φαινότυπος TPMT | 15          | χαμηλά               | υψηλά         |
| Μη συμμόρφωση             | 6           | χαμηλά               | χαμηλά        |
| Ανεπάρκεια φαρμάκου       | 5           | κφ                   | κφ            |

*Προσαρμογή δόσης ΑΖΑ/6-MP για επιτυχή 6-TG επίπεδα μπορεί να μετατρέψει έναν μη ανταποκρινόμενο σε ανταποκρινόμενο.*



# Αίτια διακοπής ΑΖΑ στην ΙΦΠΕ

| Reasons for AZA discontinuation in IBD (n=229) | %    |
|------------------------------------------------|------|
| Gastrointestinal or general intolerance        | 17.5 |
| Pancreatic toxicity                            | 10.5 |
| Hepatotoxicity                                 | 9.7  |
| Bone marrow toxicity                           | 7.0  |
| Severe infection                               | 6.1  |
| Flu-like symptoms                              | 5.7  |
| Skin allergy                                   | 4.8  |
| Cancer/precancerous/lymphoma                   | 1.7  |
| Rare causes                                    | 0.9  |
| Death from other than IBD cause*               | 0.4  |
| Long-term disease remission                    | 5.2  |
| Ineffectiveness/non-response                   | 24.4 |
| Pregnancy                                      | 6.1  |

\*myocardial infarct



# ΑΖΑ και ΕΚ

- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- *Ιδιοσυγκρασιακές/αλλεργικές* (παγκρεατίτιδα, πυρετός, εξάνθημα)
- *Δοσοεξαρτώμενες* (ηπατοτοξικότητα, μυελοτοξικότητα)



- Αλλεργικές αντιδράσεις
- Εξάνθημα
- Σύνδρομο γρίπης (υψηλός πυρετός χωρίς άλλα συμπτώματα, χωρίς άλλη εστία)
- Παγκρεατίτιδα (3-7 ημέρες, δ/δ ασυμπτωματική υπεραμυλασαιμία)
- Γενική-γαστρεντερική δυσανεξία



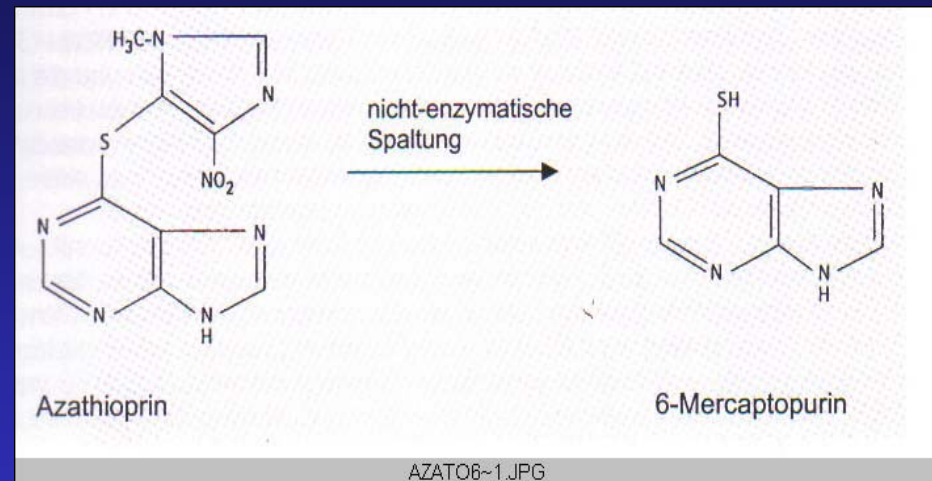
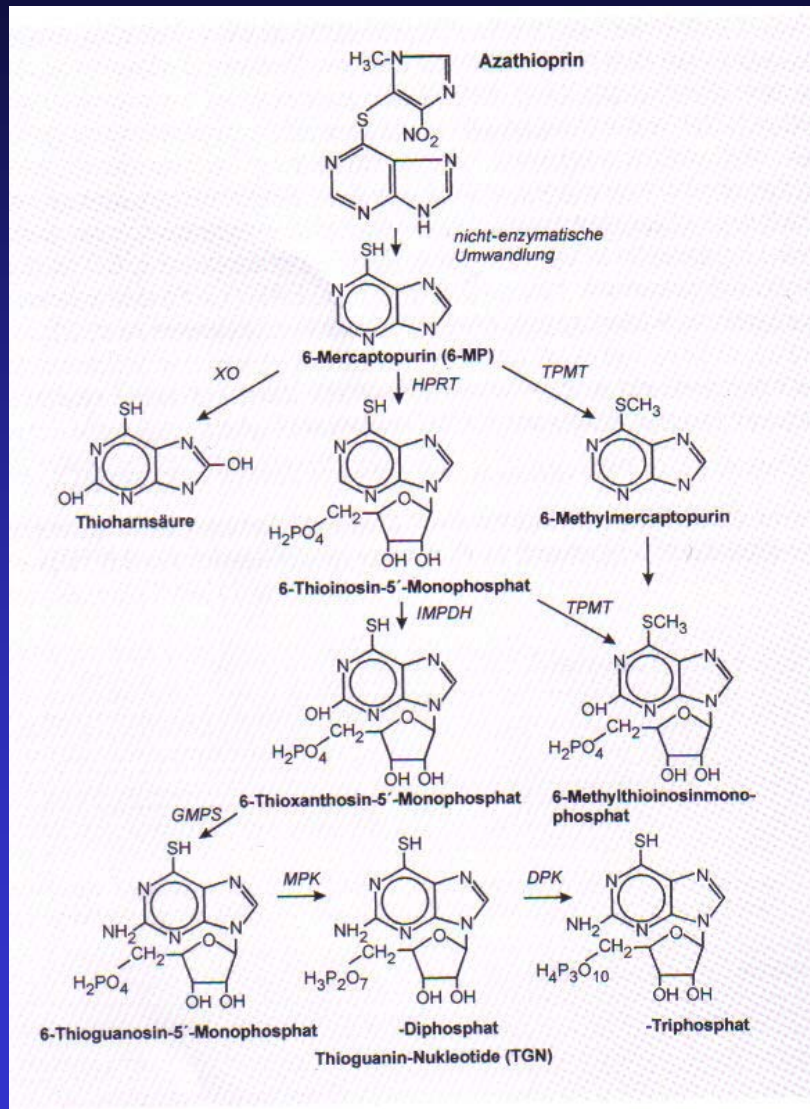
# Υπεραμυλασαιμία και AZA

- 211 ασθενείς με ΙΦΠΕ από τη ΒΔ Ελλάδα
- επιπολασμός της υπεραμυλασαιμίας ήταν 11.2%.
- Όλες οι περιπτώσεις υπεραμυλασαιμίας στα πρώτα  $2.9 \pm 1.9$  έτη
- Μόνο ένας ασθενής συμπτωματική υπεραμυλασαιμία λόγω AZA
- η ασυμπτωματική υπεραμυλασαιμία δεν συσχετίστηκε με ιδιαίτερη κλινική οντότητα κατά τη μακρόχρονη παρακολούθηση



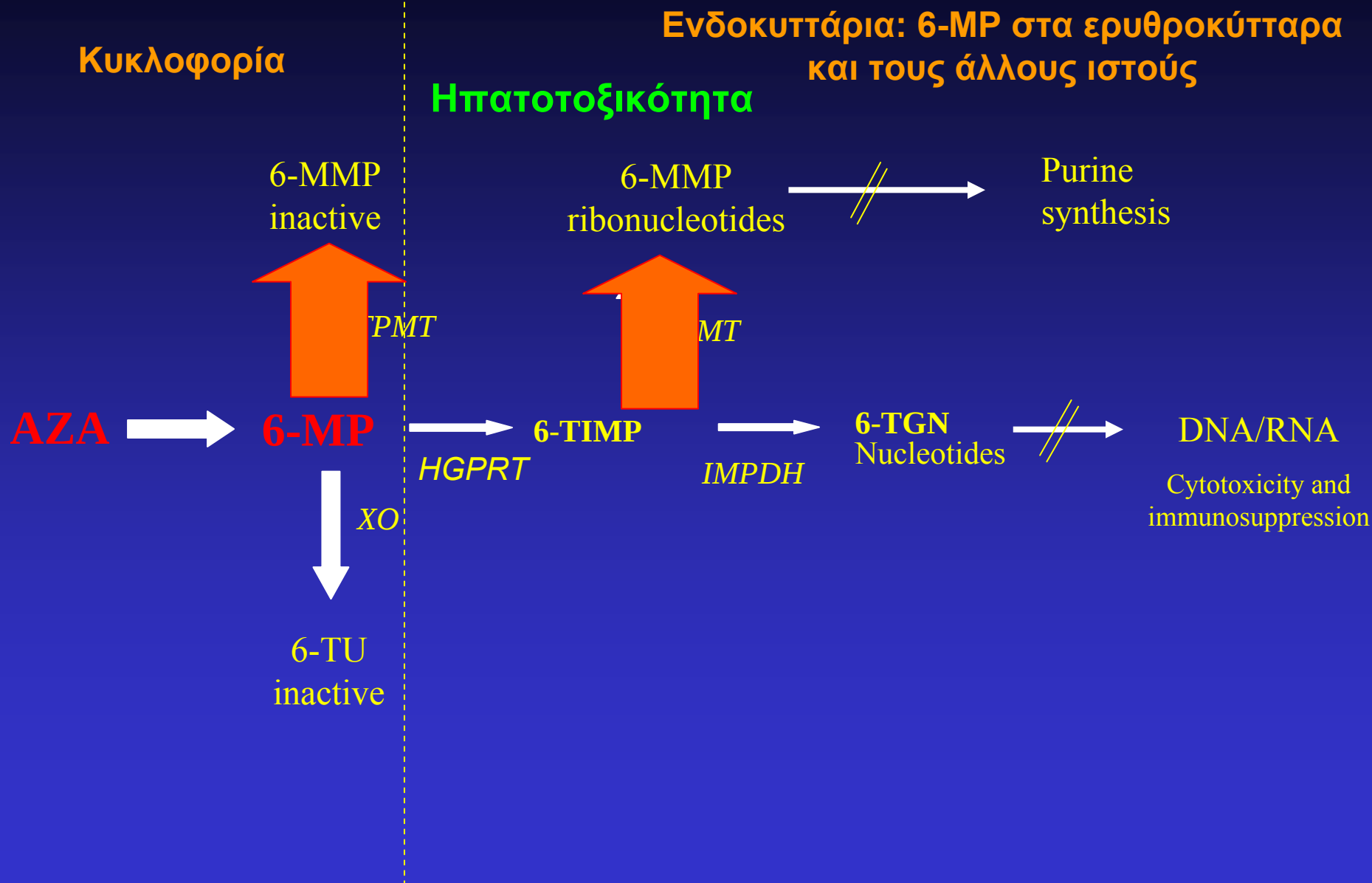
# Γαστρεντερική-Γενική δυσανεξία AZA

## •Αλλαγή σε 6-MP?





# Δοσοεξαρτώμενες αντιδράσεις





# Ηπατοτοξικότητα από AZA

- LFTs > x2 UNL
- Αποκλεισμός άλλων αιτίων
- Αποκατάσταση σε 2 εβδομάδες με διακοπή AZA



# AZA-ηπατοτοξικότητα

- Μηχανισμοί ηπατοτοξικότητας
- Πολλαπλοί & άγνωστοι (6-MeMP, ελεύθερες ρίζες)
- Βιοψία ήπατος: βλάβες χολοστατικές, ηπατοκυτταρικές και εξ' υπερευαισθησίας



## Αντιμετώπιση της ΑΖΑ-ηπατοτοξικότητας-in vitro

- glutathione (GSH)
- N-acetylcysteine (NAC)
- liquorice
- glycyrrhizic acid (GA)
- In vivo...
- ΑΛΛΟΠΟΥΡΙΝΟΛΗ

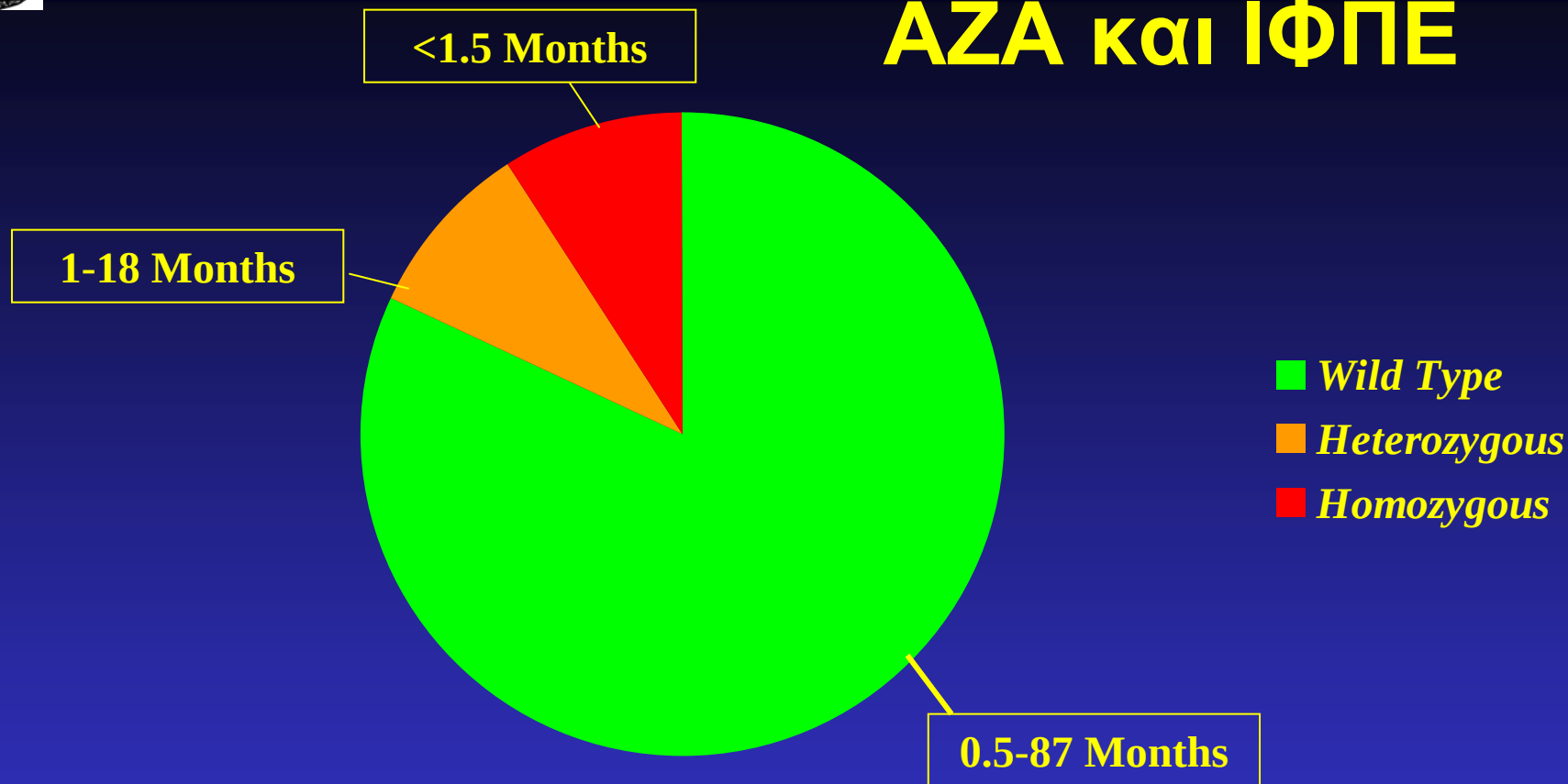


# ΑΖΑ και μυελοτοξικότητα

- Λευκοπενία
- Θρομβοκυττοπενία
- Μακροκυττάρωση χωρίς μεγαλοβλαστική αναιμία
- Απλασία της ερυθράς σειράς.



# ΑΖΑ και ΙΦΠΕ



N=41 CD

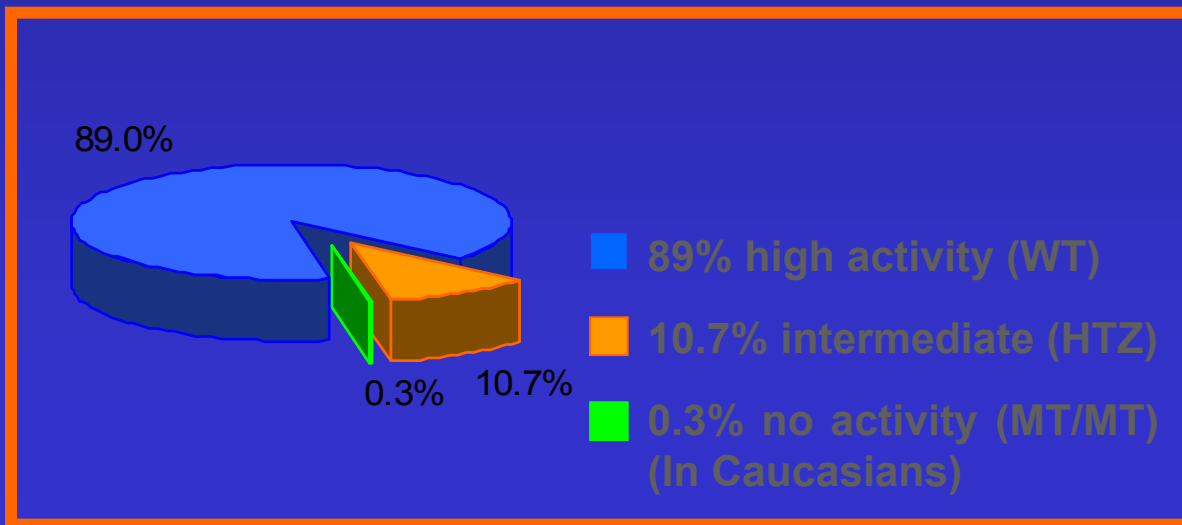
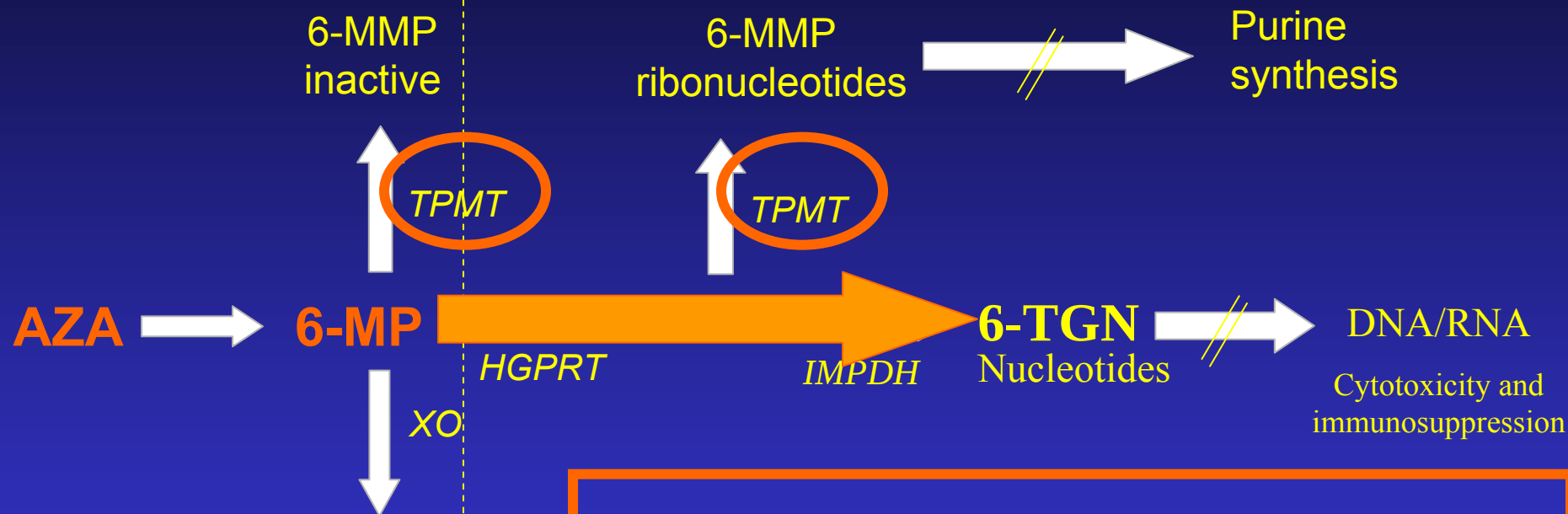
Προηγούμενα σημεία μυελοτοξικότητας (leucopenia/ thrombocytopenia)

*Colombel JF et al, Gastroenterology 2000; 118: 1025-30*



## Κυκλοφορία

## Ενδοκυττάρια: 6-MP στα ερυθροκύτταρα και τους άλλους ιστούς



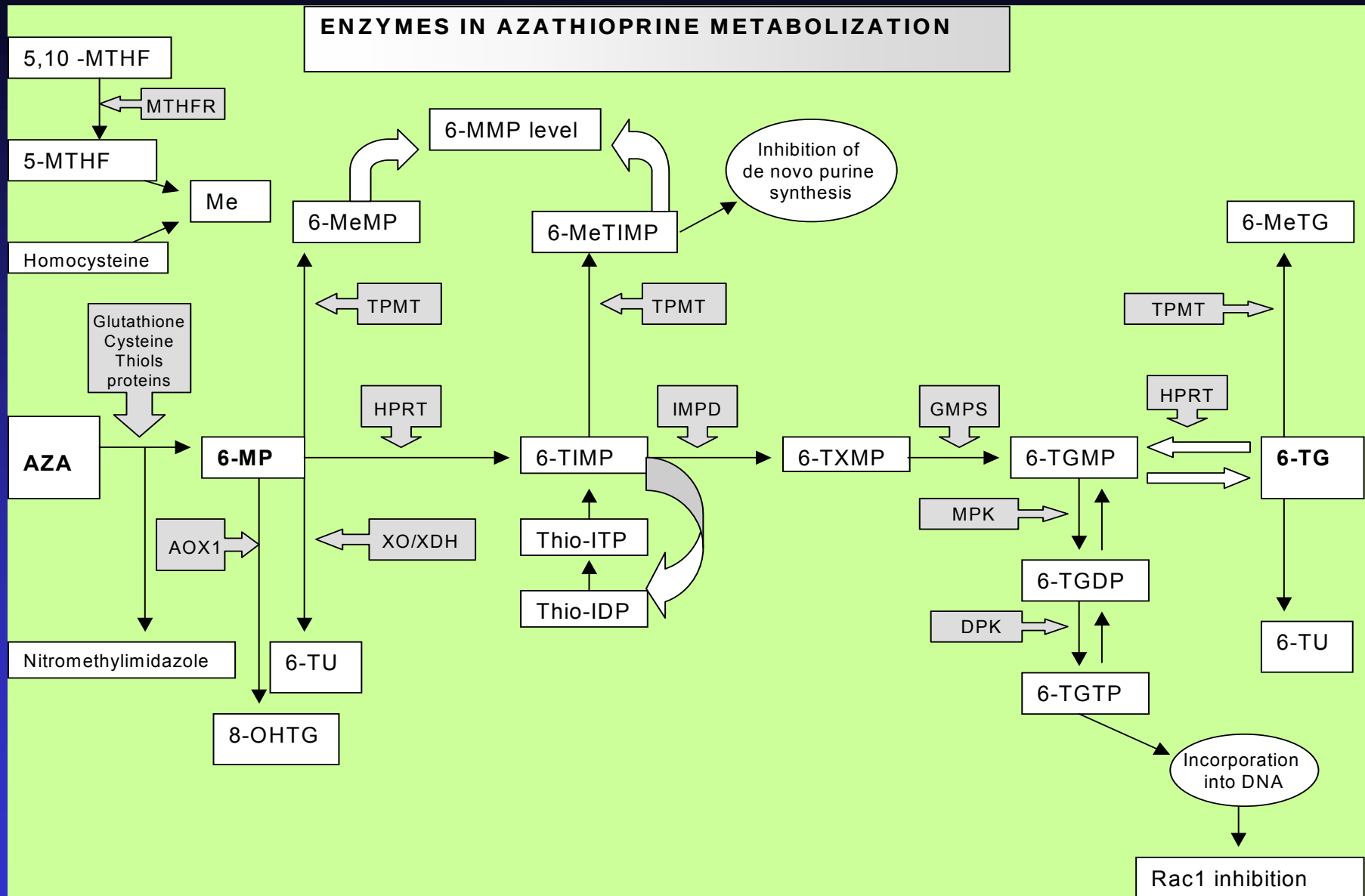


# Μυελοτοξικότητα και ΑΖΑ

- Η μεγάλη πλειοψηφία των μυελοτοξικών ασθενών έχουν φυσιολογικό TPMT γονότυπο.
- Άλλες σπάνιες TPMT μεταλλάξεις (>20)
- Ιογενείς λοιμώξεις
- Φάρμακα
- Άγνωστοι περιβαλλοντικοί ή γενετικοί παράγοντες

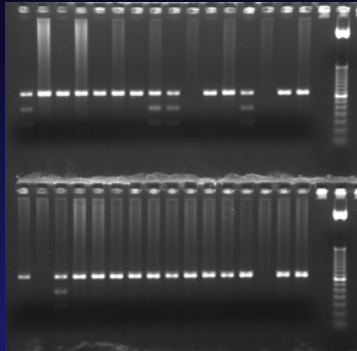


# Πρόβλεψη τοξικότητας

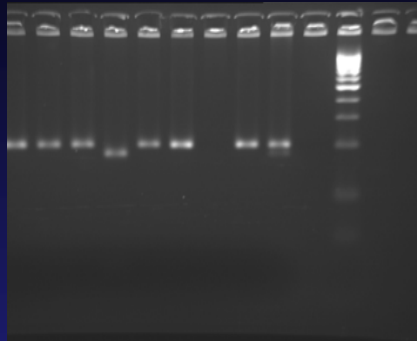




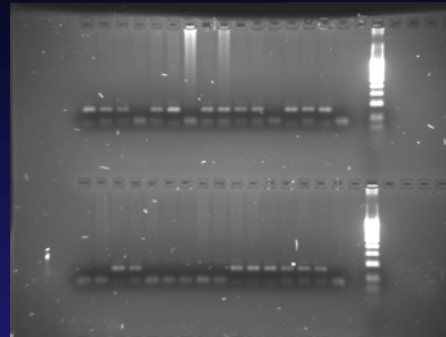
ITPA 1



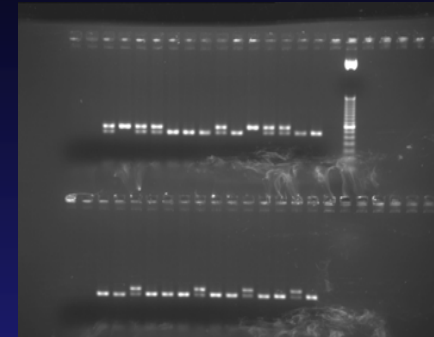
ITPA 4



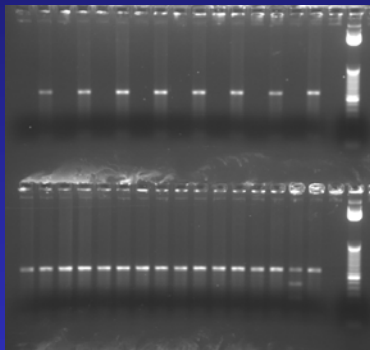
ITPA 5



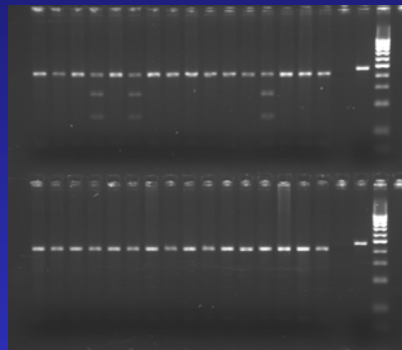
ITPA 6



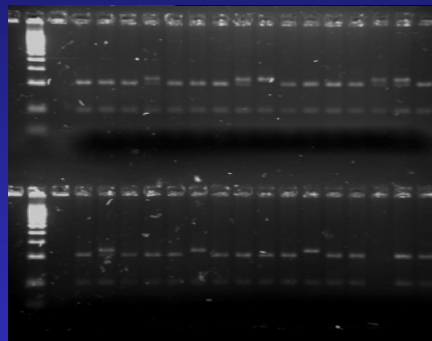
MTHFR 1



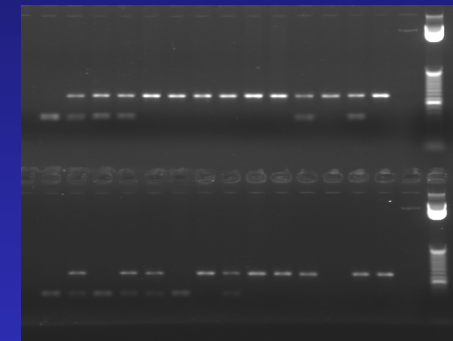
MTHFR 2



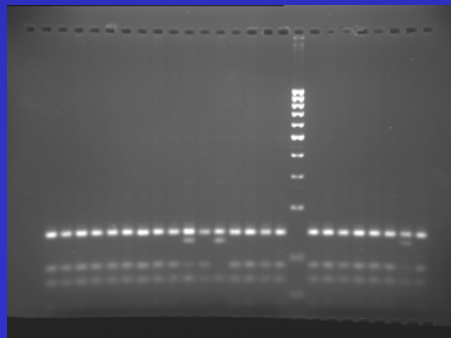
MTHFR 4



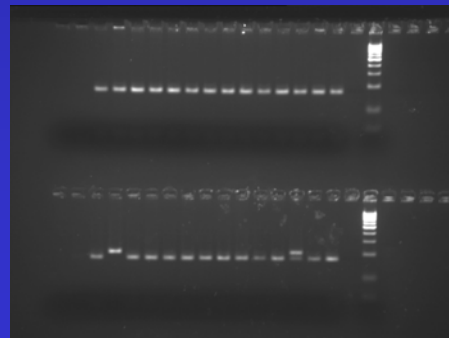
MTHFR 5



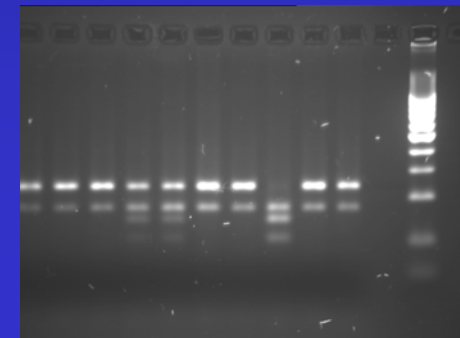
AOX 1



XO 2



Rac1a

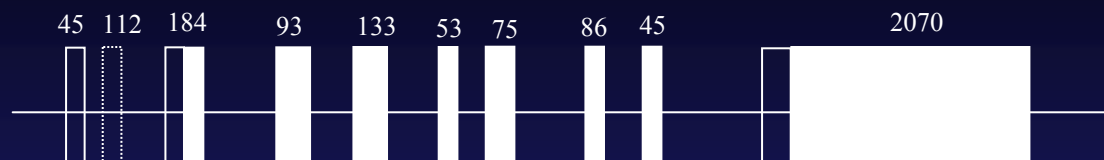




- Τι προκαταρκτικές εξετάσεις ή ενέργειες κάνουμε πχ προσδιορισμό φαινότυπου TMTP, ?που γίνεται?



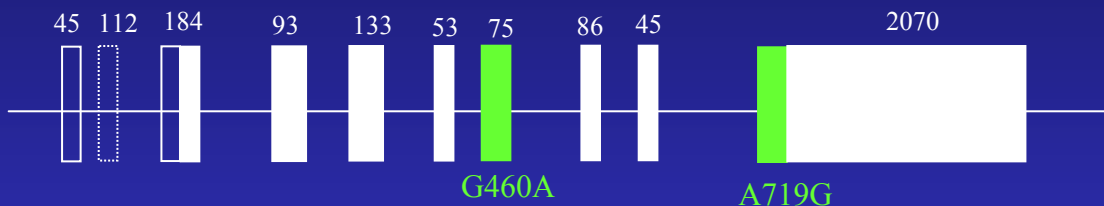
TPMT\*1  
wild type



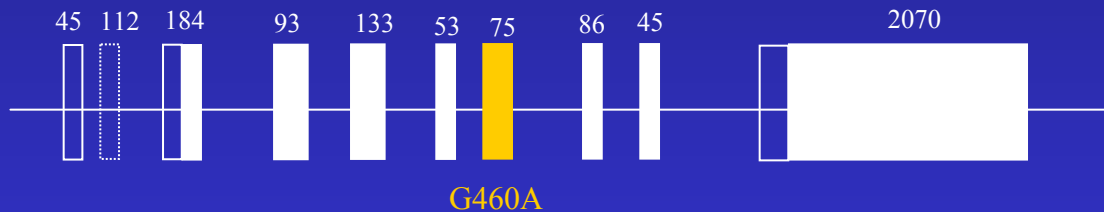
TPMT\*2



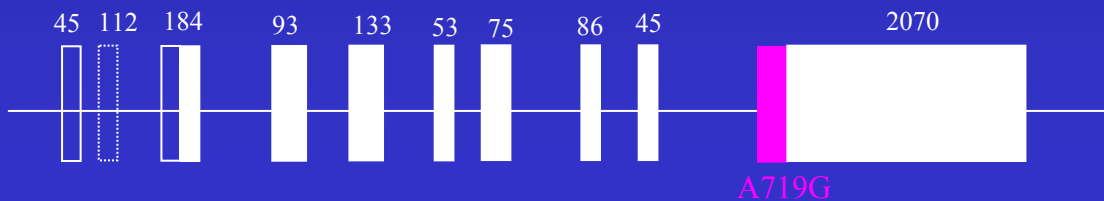
TPMT\*3A



TPMT\*3B



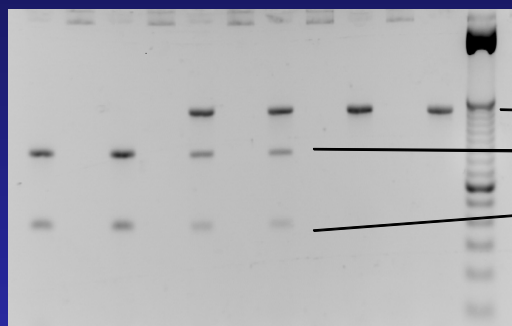
TPMT\*3C





# Πολυμορφισμοί TPMT γονιδίου

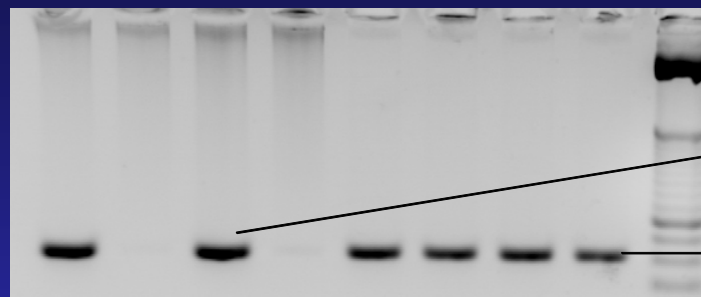
TPMT G460A Mutation



WT 443bp + 251  
bp  
MUT 694bp

694 bp  
443 bp  
251 bp

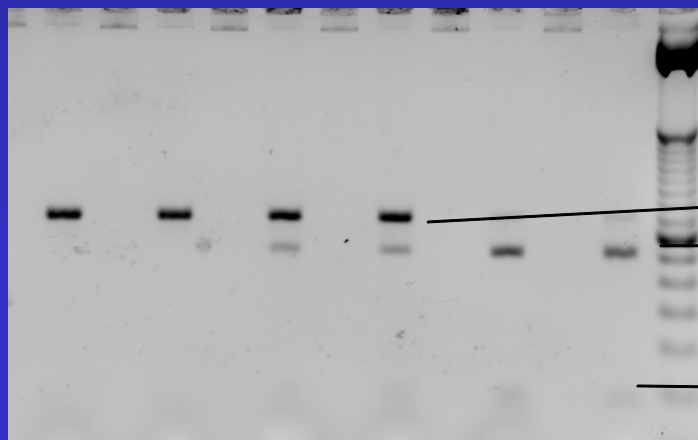
TPMT G238C Mutation



G238C WT  
254 bp

G238C Mut  
254 bp

TPMT A719G Mutation

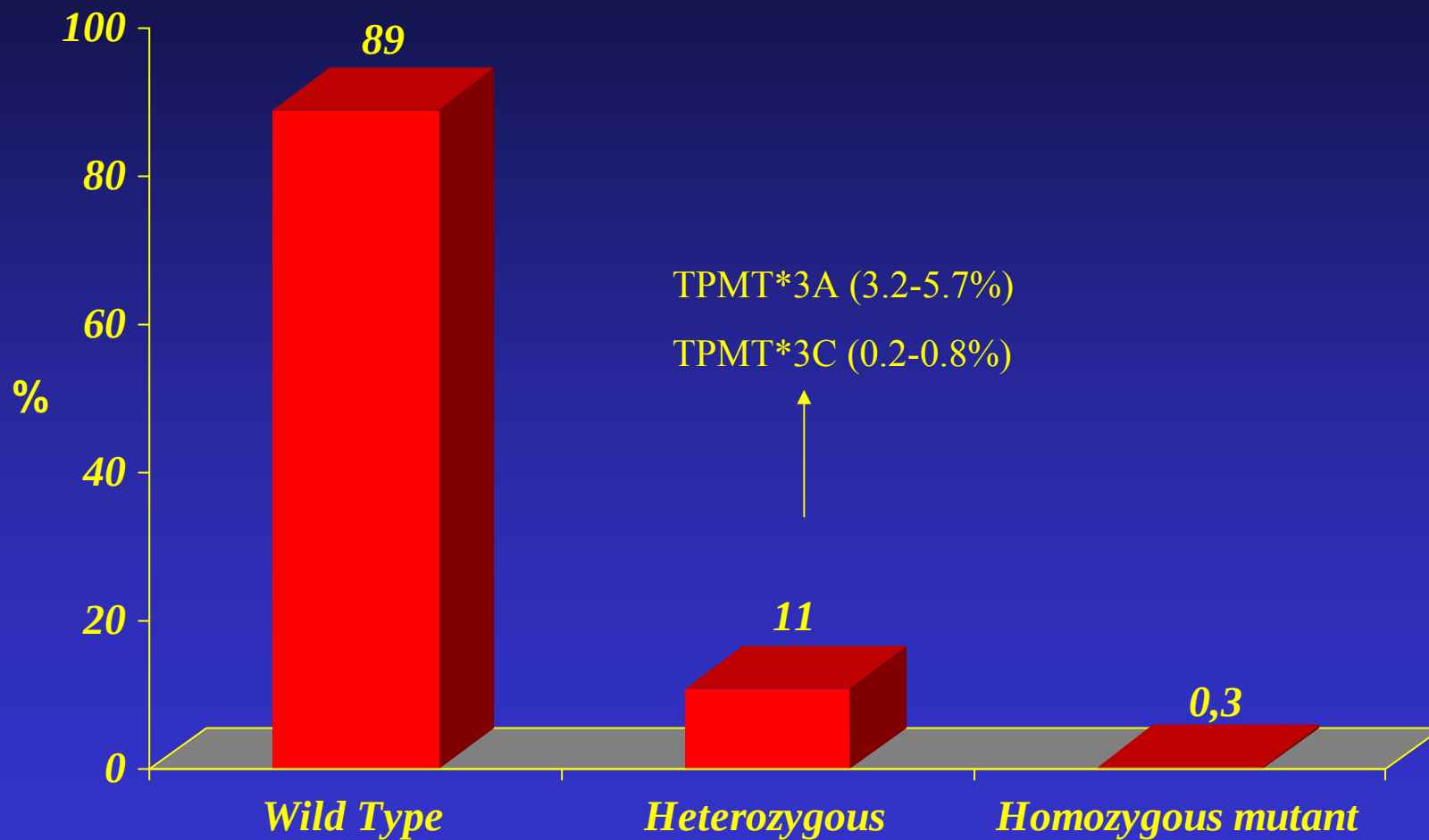


WT 373bp  
MUT 283bp +90 bp

373 bp  
283 bp  
90 bp



# TPMT Γονότυποι



Weinshilbourn et al; Am J Hum Genet 1980



# Μυελοτοξικότητα και AZA

| Author               | No patients | Number of leucopenia requiring drug withdrawal (%) | Definition of leucopenia | Deaths   |
|----------------------|-------------|----------------------------------------------------|--------------------------|----------|
| Ansari               | 106         | 2 ( 1.9)                                           | N<2.0                    | 0        |
| Schwab               | 93          | 4(4.3)                                             | WCC<3.0                  | 0        |
| Connel               | 739         | 28(3.8)                                            | WCC<3.0                  | 2        |
| Fraser               | 622         | 21(3.4)                                            | WCC<3.0                  | 0        |
| Present              | 396         | 8(2)                                               | WCC<2.5                  | 0        |
| Bouhnik              | 157         | 3(1.9)                                             | WCC<3.0                  | 0        |
| Qasim                | 110         | 5(5.5)                                             | WCC<3.0                  | 0        |
| <b>Total</b>         | <b>2223</b> | <b>71(3.2)</b>                                     |                          | <b>2</b> |
| <b>Present study</b> | 721         | 14 (6.11)                                          | WCC<3.9                  | 0        |



- Πως τους ενημερώνουμε για τυχόν κινδύνους, λέμφωμα, λοιμώξεις ?



# Νεοπλασίες κατά τη θεραπεία με AZA

| Parameter                                  | Aza-cancer cohort<br>(n=24) | Aza-non cancer cohort<br>(n=705) | p-value |
|--------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------|
| Age ( <i>median, IQR</i> )                 | 47.0<br>(37.75-55.75)       | 39.00<br>(31.00-49.00)           | 0.010   |
| Male                                       | 44.8%                       | 41.7%                            | 0.762   |
| Aza therapy (years)                        | 19.0<br>(10.25-26.25)       | 12.0<br>(8.0-18.5)               | 0.009   |
| Disease duration<br>( <i>median, IQR</i> ) | 19.0 (10.25-26.25)          | 12.00 (8.00-18.50)               | 0.009   |



# AZA & Ca

**ΠΡΟΣΟΧΗ!**

**Νεοπλασίες  
δέρματος**

Fidder et al. Gut 2008

**Table 3: Malignant disorders**

| Gender/<br>Age | Diagnosis                                  | Number of<br>infusions | Time since<br>last infusion<br>(months) | Other<br>immunosuppression             |
|----------------|--------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| F/36           | Basal cell carcinoma                       | 1                      | 15                                      | AZA, mycophenolate mofetil, tacrolimus |
| M/36           | Basal cell carcinoma                       | 5                      | 22                                      | AZA                                    |
| F/39           | Basal cell carcinoma                       | 17                     | 2                                       | AZA                                    |
| F/72           | Breast carcinoma, metastatic               | 3                      | 2                                       | AZA, cyclosporine                      |
| 73             | Basal cell carcinoma                       | 3                      | 16                                      |                                        |
| M/52           | Basal cell carcinoma                       | 9                      | 2                                       | AZA, MTX, adalimumab                   |
| 55             | Renal cell carcinoma                       | 30                     | 5                                       |                                        |
| F/49           | Basal cell carcinoma                       | 44                     | 32                                      | AZA, cyclosporine, adalimumab          |
| F/41           | Squamous cell carcinoma                    | 2                      | 67                                      | AZA                                    |
| M/55           | Squamous cell carcinoma                    | 7                      | 1                                       | AZA                                    |
| F/37           | Melanoma                                   | 10                     | 3                                       | AZA                                    |
| F/35           | Melanoma                                   | 56                     | 1                                       | AZA, MTX                               |
| F/38           | Cervical cancer                            | 2                      | 8                                       | none                                   |
| F/47           | Cervical cancer                            | 4                      | 75                                      | AZA                                    |
| F/51           | Endometrial carcinoma                      | 2                      | 22                                      | AZA, certolizumab                      |
| F/55           | Cholangiocarcinoma                         | 2                      | 15                                      | AZA, MTX                               |
| M/23           | Metastatic adenocarcinoma, primary unknown | 21                     | 1                                       | AZA                                    |
| F/25           | Chronic myeloid leukaemia                  | 4                      | 37                                      | AZA, MTX                               |
| F/52           | Breast cancer                              | 4                      | 13                                      | AZA, daclizumab                        |



- Χορήγηση θεραπείας με 6 θειογουανίνη.
- Όχι σημαντικά ηπατικά προβλήματα σε πρόσφατες μελέτες



## 6-TG και ΕΚ

- Η 6-TG μεταβολίζεται κυρίως σε 6-TGN και επιτυγχάνει 6 φορές υψηλότερα επίπεδα συγκριτικά με AZA/6-MP.
- Περίπου 80% των ασθενών με δυσανεξία στην AZA/6-MP μπορεί να πάνε καλά με 6-TG
- Κυρίως οι ασθενείς με ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις
- Πιο γρήγορη έναρξη δράσης (29 ημ vs 3.1 μήνες).
- Μη αλληλεπίδραση με την αλλοπουρινόλη (ΧΟ)



# 6-TG και ΕΚ

## Τι πρέπει να προσέχουμε στην 6-TG

- Μακροχρόνια **ηπατοτοξικότητα**
- Ηπατική VOD +Πυλαία υπέρταση
- Οξεία απόφραξη κολποειδών
- Οζώδης υπερπλασία-μικροσκοπική ηπατική ίνωση



- Μελέτη βραχείας ηπατοτοξικότητας 6-TG
- 99 ασθενείς με ΙΦΠΕ (61 ΝΚ, 38 ΕΚ)
- Δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία AZA/6-MP
- Δόση 6-TG 0.3mg/Kg x 6 μήνες
- Βιοψία ήπατος μετά 25 μήνες (6-65μήνες) 6-TG
- 4% NRH (οζώδης αναγεννητική υπερπλασία)
- 6% NRH σε ασθενείς χωρίς θειπουρίνες
- Παλαιότερες μελέτες NRH έως 62%!



- ποια τα δεδομένα για χορήγηση μεθοτρεξάτ στην ελκώδη, σε ποιές περιπτώσεις ?



# Μεθοτρεξάτη στην ΕΚ

- Αντικρουόμενες μελέτες
- Εναλλακτική της AZA/6-MP
- **Επαγωγή** με 25mg/εβδομάδα i.m ή s.c (12-16 εβδ)
- **Συντήρηση** με 15mg/εβδομάδα i.m ή s.c ή p.os

Cummings JRF, et al.. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:385-89.

Oren R, et al. Gastroenterology 1996;110:1416-21.

Matè-Jimenez J, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:1227-33.

Paoluzi OA, et al. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1751-9.



# Μεθοτρεξάτη

- Τα δεδομένα κυρίως από NK
- Στην ελκώδη μάλλον αρνητικά?
- Σχήμα επαγωγής & συντήρησης όπως στη NK
- Μελέτη METEOR-GETAID (MTX im/sc vs placebo in UC)

*Feagan B. IBD journal 1998*

*Feagan Am J Gastro 2003*



# MTX-κλινική πράξη και χρήση

- Νεφρική απέκκριση η πρωταρχική οδός απέκκρισης
- Μεταβολή φαρμακοδυναμικής MTX με: σαλικυλικά, NSAIDS, cotrimoxazole, diphenylhydantoin, barbiturates, benzodiazepines, tetracyclines, amidopyrin, sulfonamides and probenecid.
- Μείωση παρενεργειών MTX= φυλικό οξύ
  - Γλυκόζη?
  - L-carnitine?
  - Leucovorine?
  - leucovorin, vitamin A, vitamin E, σόγια και εκχύλισμα σκόρδου (Kastamonou garlic).



# Κλινικοί παράγοντες κινδύνου για παρενέργειες MTX

- Προϋπάρχουσα ανεπάρκεια φυλικού οξέος
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Αλκοόλ
- Παχυσαρκία
- ΣΔ
- Διάμεση πνευμονική νόσος
- Φλεγμονή (?)
- Πεπτικό έλκος (?)
- Μεγάλο τραύμα-χειρουργείο (?)



# MTX - ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

□ Αποτελεί τη 2<sup>η</sup> σε συχνότητα ανεπιθύμητη ενέργεια μετά τις γαστρεντερικές

□ Τα αποτελέσματα **27 προοπτικών μελετών** όπου

- αξιολογήθηκαν 3.808 ασθενείς με RA
- με δόση MTX: 10,5 mg/w
- διάρκειας 55,8 μηνών

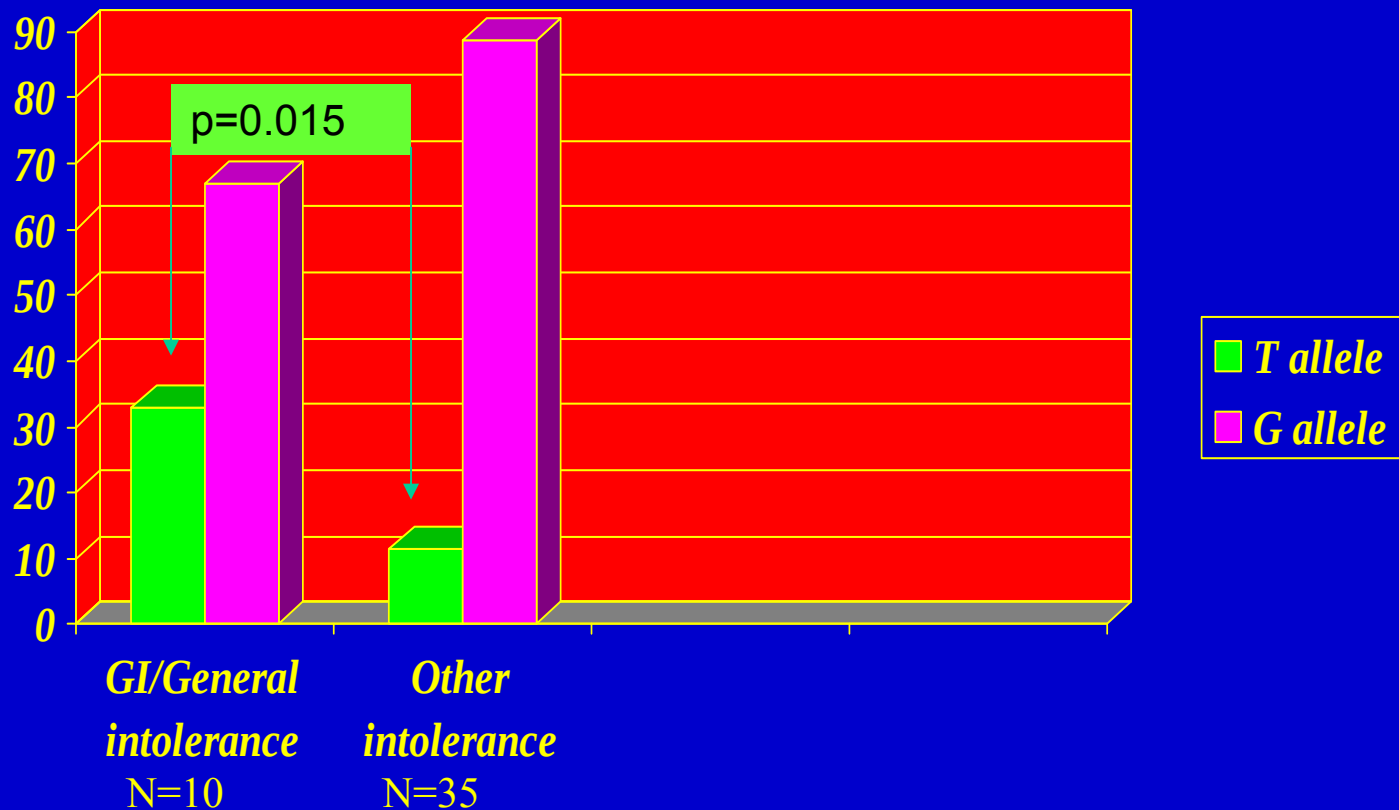
Έδειξαν:

- 769 ασθενείς είχαν **1 τουλάχιστον επεισόδιο αυξημένων ηπατικών ενζύμων(20,2%)**
- 12,9% είχε αύξηση έως και 2 φορές άνω του φυσιολογικού ορίου
- και **μόνο το 3,7% διέκοψε τη θεραπεία λόγω ηπατικής τοξικότητας**



## Δυσανεξία στην MTX μετά την δυσανεξία στην ΑΖΑ

- Το **MDR1 2677T αλλήλιο** ήταν συχνότερο στην ομάδα που διέκοψε την MTX λόγω ΓΕΣ δυσανεξίας σε σύγκριση με την ομάδα που διέκοψε την MTX για άλλους λόγους [ $p=0.015$ , OR (95%CI 1.24-11.53)].





# Γενετικοί παράγοντες κινδύνου για παρενέργειες MTX

-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)

1298C αλήλιο

*Herrlinger KR, et al. Pharmacogenetics 2005;15:705-11*

-Thymidylate synthase (TS) γονίδιο

*Krajinovic M, et al. Pharmacogenomics 2004;5:819-34*

-ATIC (amino imidazole ribonucleotide transformulase)

347GG σχετίζεται με παρενέργειες από το ΓΕΣ

*Weisman MH, et al. Arthritis Rheum 2006;54:607-12*



- Γυναίκα 40 ετών, με ελκώδη ορθοσιγμοειδίτιδα, δεν ανταποκρίνεται στα ανωτέρω 5-ασα. Έχει κακή ποιότητα ζωής και επηρεασμένη γενική κατάσταση επι σειρά μηνών, αυξημένη CRP, “δέκατα”, ανορεξία
- Τι θεραπεία?



# Step-down ή Top-down θεραπεία στην ΕΚ

Top-down

**Χειρουργείο**

**Βιολογικοί  
παράγοντες**

**Αζαθειοπρίνη, Μεθοτρεξάτη**

**Κορτικοειδή**

**5-ΑΣΑ**



- Ανθεκτική ληκυθίτις, υπάρχει θέση για ανοσοκατασταλτικά ?



# Συμπτώματα ληκυθίτιδας

Ενδοσκόπηση + βιοψία + απεικόνιση

Ληκυθίτιδα

Μετρονιδαζόλη/σιπροφλοξασίνη  
ή συνδυασμός? για 7-14 d

Όχι ληκυθίτιδα?

Αποκλεισμός και  
αναζήτηση άλλων αιτίων

Ανταπόκριση? = Διακοπή

Μη ανταπόκριση?

Υποτροπή?

Νέο σχήμα αντιβιοτικών  
(τετρακυκλίνη, ριφαξιμίνη)

Προβιοτικά-αντιδιαρροικά

Περιοδικοί κύκλοι αντιβιοτικών?

Άλλα αντιβιοτικά

Sup-Υποκλυσμοί μεσαλαζίνης/κορτικοειδών  
Στεροειδή-Ανοσοκατασταλτικά (CyA, AZA)

Βισμούθιο, αλλοπουρινόλη, Infliximab?

SCFA enema, sup glutamine

Λευκαφαίρεση?

Χειρουργείο (ως 10%)

-αφαίρεση ληκύθου-ειλεοστομία

-Ανακατασκευή ληκύθου



# Θεραπεία χρόνιας ενεργού ανθεκτικής ληκυθίτιδας

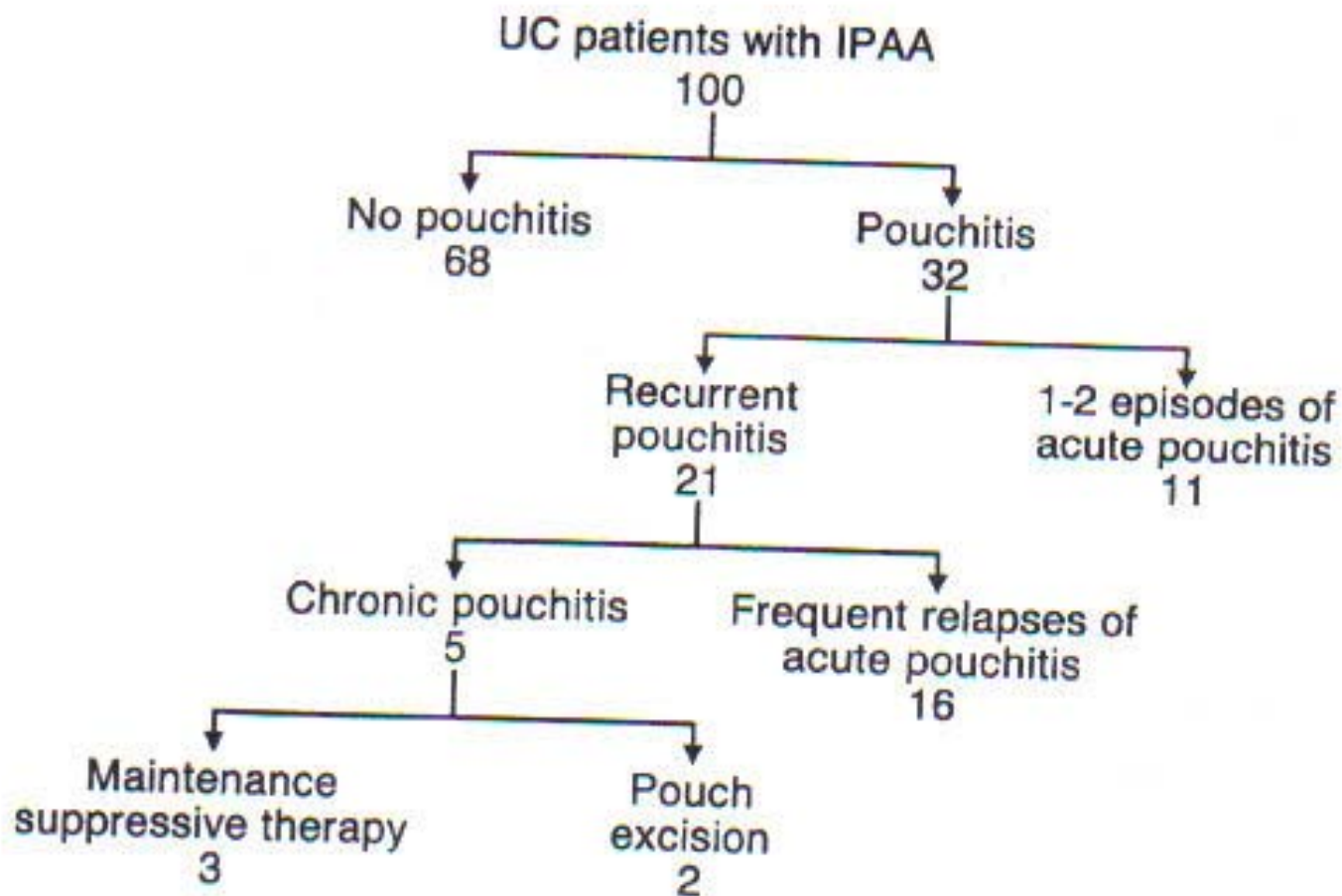
- Παρατεταμένη /περιοδική χορήγηση αντιβιοτικών
- (σιπροφλοξασίνη > μετρονιδαζόλη)
- Διαστολή στένωσης δακτυλικά ή με κηρία.
- Σε υποψία ατελούς κένωσης εκκένωση με καθετήρα ευρείας διαμέτρου κάθε 1-2 ώρες
- 5-ΑΣΑ, κορτικοειδή (τοπικά-συστηματικά)
- ΑΖΑ
- Προβιοτικά
- IFX



- **Μελέτες για AZA και ληκυθίτιδα**
- Azathioprine or 6-mercaptopurine may be effective in patients who do not respond or cannot be weaned off steroids.
- Treatment of pouchitis is largely empirical and few controlled studies have been carried-out.



# The Mayo Clinic experience





- ΤΕΛΟΣ