

Ανοσοτροποποιητικά (Θειοπουρίνες, μεθοτρεξάτη)

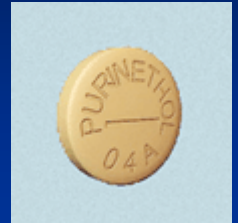
Μυλωνάκη Μαρία

Γαστρεντερολόγος

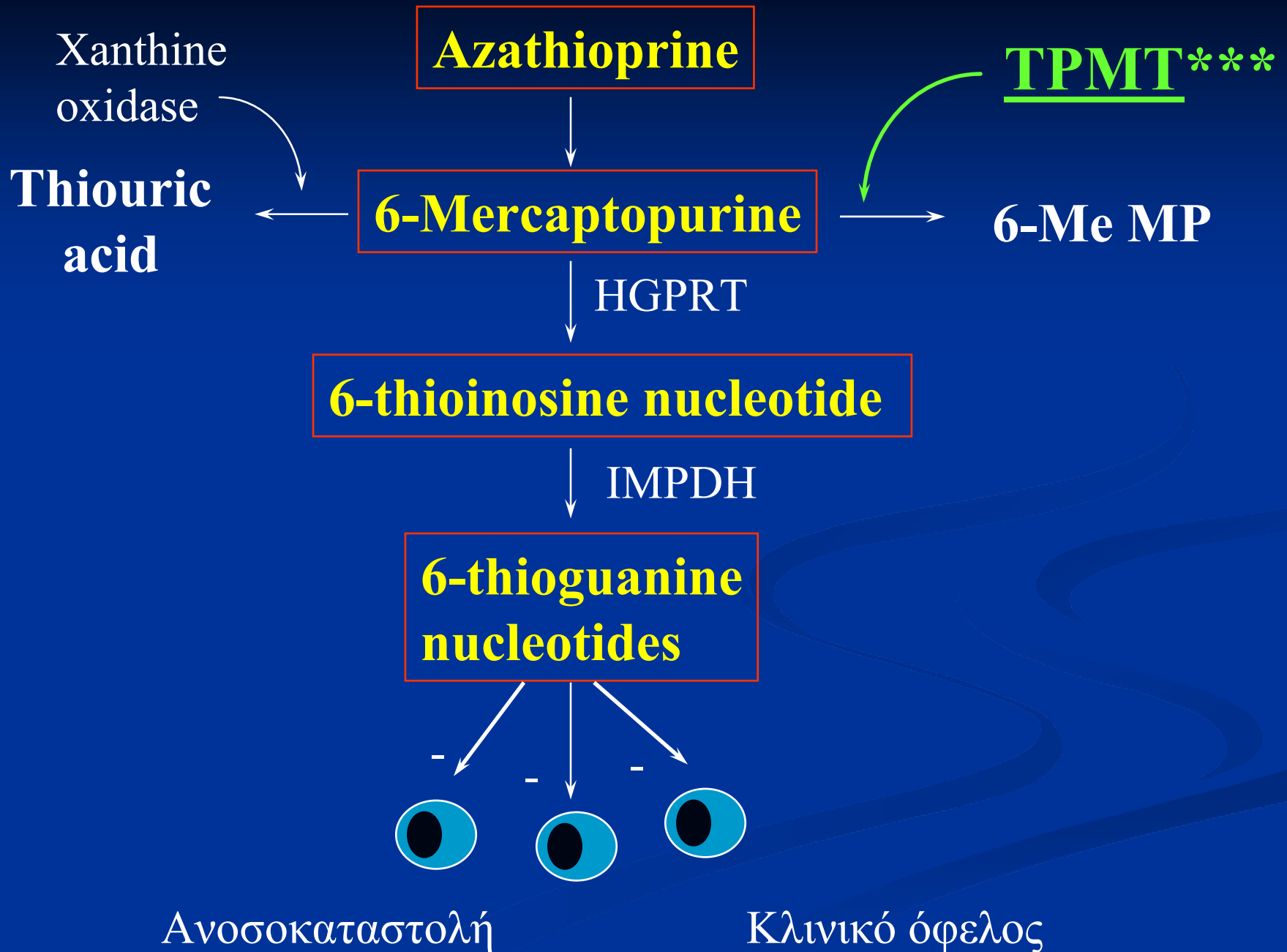
Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας

AZA και 6MP:

μηχανισμός ανοσοκαταστολής



- Αναστέλλουν την σύνθεση των νουκλεϊκών οξέων
 - Αναστολή του πολλαπλασιασμού των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων (B και T)
 - Επάγουν την απόπτωση των ενεργοποιημένων T - κυττάρων
 - Επηρεάζουν την κυτταροτοξικότητα των κυττάρων –φονέων
-
- Η ημερήσια δοσολογία είναι 1.5 – 2.5 mg/kg (AZA) και 1.0 – 1.5 mg/Kg (6-MP)



TPMT (thiopurine methyl transferase)

allelic polymorphism

Low
TPMT
1/300

Intermediate
TPMT
11%

High
TPMT
89%

?very high
TPMT

Severe Bone
Marrow
Suppression !!

High risk
of marrow
suppression

Low risk

Low risk
? poor
responders

+

clinical response

-

Πολυμορφισμός του γονιδίου TPMT

- Μοριακή Γενετική ανάλυση
- Έλεγχος της ενζυμικής δραστηριότητας
- Μέτρηση των μεταβολιτών των θειοπουρινών (6-TGN, 6-MMP)

Μυελοτοξικότητα - Επίπτωση

- Ο ρυθμός επίπτωσης είναι 3% / έτος χορήγησης.
- Συχνότερα τους πρώτους μήνες...
- Ο ρυθμός επίπτωσης της σοβαρής μυελοτοξικότητας είναι < 1%/έτος
- Η αθροιστική επίπτωση θνητότητας είναι 0.006%
 - Ο κίνδυνος θανάτου μεταξύ των ασθενών με μυελοτοξικότητα είναι 1%

Gisbert JB et al. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1783

Λευκοπενία -Παρακολούθηση

- **Ελαφρά λευκοπενία ($3.0 - 4.0 \times 10^9 /L$)**
 - Παρακολούθηση με συχνό αιματολογικό έλεγχο
 - Εάν επιμένει μείωση της δόσης
- **Ελαφρά ουδετεροπενία ($1.0 - 1.5 \times 10^9 /L$):** μείωση της δόσης κατά 50%
- **Σοβαρή ουδετεροπενία ($< 1.0 \times 10^9 /L$):** διακοπή του φαρμάκου

Gisbert JB et al. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1783

- Έλεγχος TPMT πριν την έναρξη AZA/6-MP σε όλους τους ασθενείς.

Lichtenstein GR et al. Gastroenterology 2006; 130: 940-987

- Δεν σημαίνει ότι προλαμβάνουμε όλα τα επεισόδια ανοσοκαταστολής
 - Συγχορηγούμενα φάρμακα, περιβαλλοντικοί παράγοντες, λοιμώξεις

Gisbert JP et al. Hepatogastroenterology 2006; 53: 399

- Αιματολογικός έλεγχος σε 1, 2, 4, 6, 8 και 12 εβδομάδες και μετά ανά 8 εβδομάδες

Wallace et al. Can J Gastroenterol 2001; 15: 21

Συγχορήγηση 6-MP- μεσαλαζίνης

The pharmacokinetic effect of discontinuation of mesalazine on mercaptopurine metabolite levels in inflammatory bowel disease patients

L. P. L. GILISSEN *et al.*

17 pts (12 CD, 5 UC)

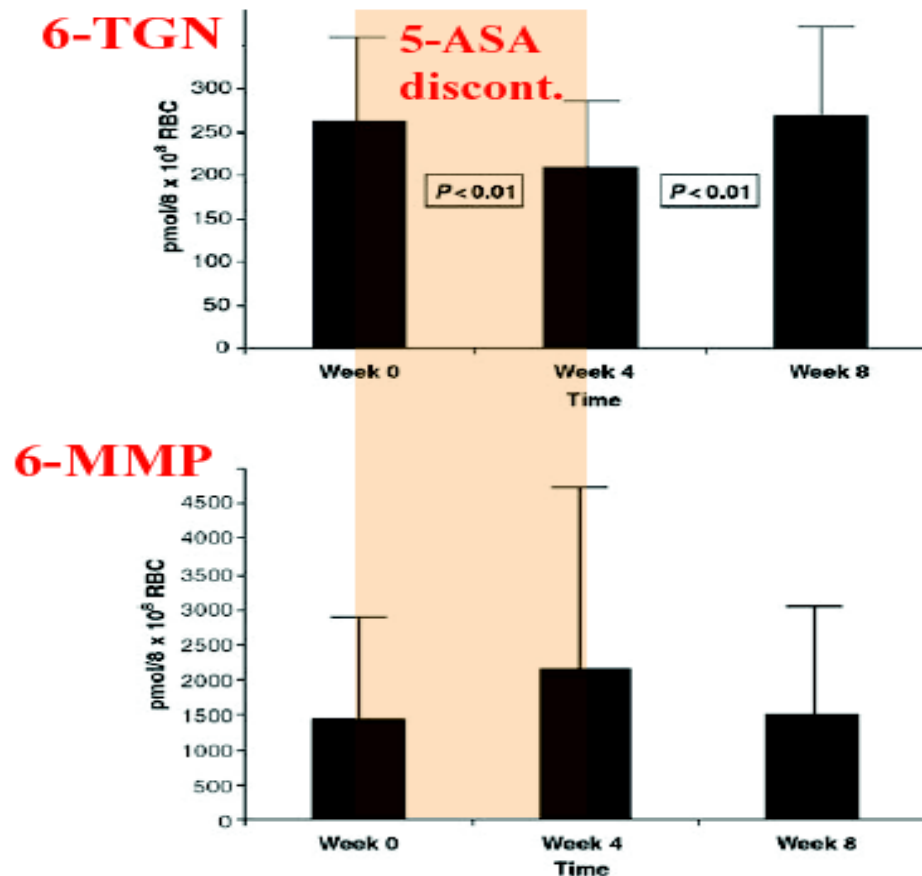
Baseline:

6-MP: 0.7-0.9 mg/kg/d

mesalazine: 2.4-3g/d

Mean leucocyte counts was not altered

Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 605-611.





Θεραπεία με ΑΖΑ

Ομόζυγώτης/ έλλειψη TPMT

Άλλη θεραπεία

Έλεγχος TPMT
Ενζυμική δραστηριότητα / γονότυπος

Ετεροζυγώτης/ έλλειψη TPMT

Αυξημένα επίπεδα

Φυσιολογικά

Τελική δόση
2.5 – 3mg/kg

Τελική δόση: 2mg/kg

Τελική δόση: 1mg/kg

Καλή ανοχή

Δυσανεξία

Ναυτία

Μείωση δόσης
Αλλαγή σε 6MP

Γριπώδης συνδρομή
Πανκρεατίτιδα
Ηπατίτιδα

? 6-θειογουανίνη
Άλλη θεραπεία

Μυελοκαταστολή

Μείωση δόσης
Φάρμακα

Ανταπόκριση

Μη ανταπόκριση.....



■ Είναι χρήσιμη η μέτρηση των ενεργών μεταβολιτών των θειοπουρινών για την παρακολούθηση και ρύθμιση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας ?

- Ο υπολογισμός των μεταβολιτών μπορεί να βοηθήσει στην διαφορική διάγνωση μεταξύ έλλειψης συμμόρφωσης, μη ανταπόκρισης λόγω μικρότερης δόσης και μη ανταπόκρισης στη θεραπεία.

(Dubinsky 2004, Gearry 2005)

Prefontain E et al, Cochrane Review 2010

ΑΖΑ και 6MP : ανεπιθύμητες ενέργειες

Διακοπή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε 9%-20%

■ Δοσοεξαρτώμενες

- Λευκοπενία: 2%
- Ηπατίτιδα: 0.3%
- Ναυτία: 1.6-3%
- Καταβολή

Prefontain E et al, Cochrane Review 2010

ΑΖΑ και 6ΜΡ : ανεπιθύμητες ενέργειες

■ Ιδιοσυγκρασιές

- Αλλεργικές αντιδράσεις (πυρετός ή/και εξάνθημα, αρθρίτιδα) : 2%
- Γριπώδης συνδρομή
- Πανκρεατίτιδα: 3.3%
- Ηπατίτιδα

■ Σοβαρές Λοιμώξεις : 7.4%

■ Νεόπλασμα: 3.1%

Prefontain E et al, Cochrane Review 2010



Alimentary Pharmacology & Therapeutics

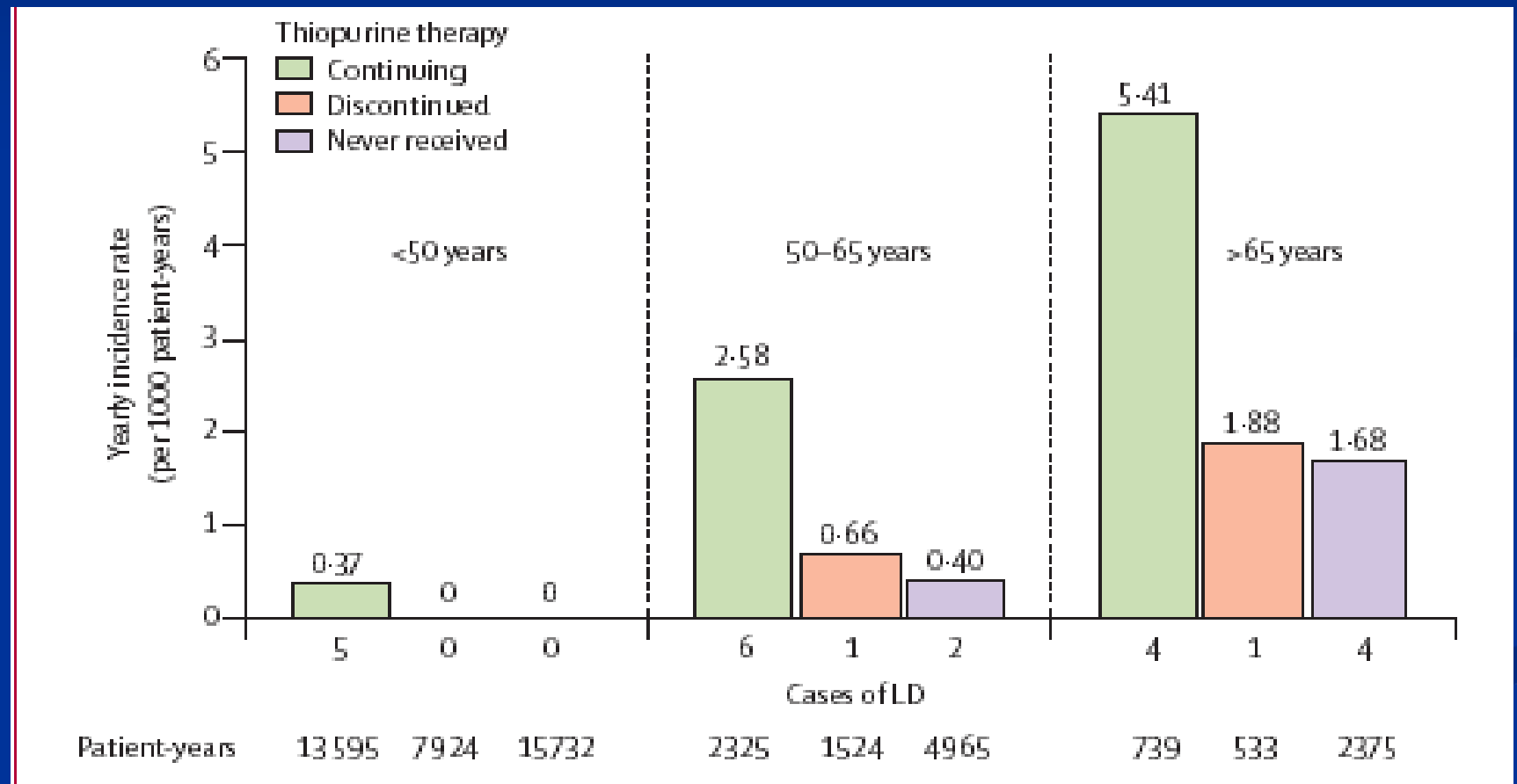
Low-dose azathioprine or mercaptopurine in combination with allopurinol can bypass many adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease

A. ANSARI*,†, N. PATEL†, J. SANDERSON‡, J. O'DONOHUES, J. A. DULEY¶ & T. H. J. FLORIN**

- Μείωση της δόσης της AZA κατά 25%-33%
- Προσθήκη Αλλοπουρινόλης 100 ή 200mg
 - 32/41 ασθενείς (78%) ετέθησαν σε κλινική ύφεση
 - Μέση παρακιολούθηση 41 εβδομάδες

Ansari A et al. Aliment Pharmacol Ther ;31: 640-647

Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study



Beaugerie L et al. Lancet 2009; 374: 1617

Αζαθειοπρίνη και κύηση

- Κατηγορία D
- Τερατογένεση σε πειραματόζωα σε δόσεις 10x 2.5mg/Kg ΒΣ
 - Γενετικές ανωμαλίες, προωρότητα, χαμηλό σωματικό βάρος, χρωμοσωμιακές ανωμαλίες
- Πολλαπλές αναφορές σε μεταμοσχευμένους ασθενείς (*Polifka Teratology* 2002) ή ασθενείς με ΙΦΝΕ (*Alstead Gastroenterology* 1990; *Francella A, Gastroenterology* 2003; *Khan Digestion* 2000; *Moskovitz Am J Gastroenterol* 2004) **δεν αναφέρουν αύξηση των συγγενών ανωμαλιών.**

Θηλασμός

Φάρμακο	Σύσταση	Παρατηρήσεις
5-ASA	Ασφαλές	
Πρεδνιζόνη και Πρεδνιζολόνη	Ασφαλές	Μικρή συγκέντρωση του φαρμάκου στο γάλα 4 ώρες καθυστέρηση μετά την per os λήψη για να μειωθεί η έκθεση στο φάρμακο. Επινεφριδιακή ανεπάρκεια πιθανά σε νεογνά μετά την διακοπή του θηλασμού κατά την διάρκεια θεραπείας με υψηλή δόση.
Θειοπουρίνες	Πιθανά Ασφαλή	Χαμηλά επίπεδα στο μητρικό γάλα
Anti-TNF	Πιθανά Ασφαλή	Καθόλου ή πολύ χαμηλά επίπεδα αν και περιορισμένα δεδομένα

Ενδείξεις χορήγησης AZA / 6MP

- Επίτευξη ύφεσης
- Διατήρηση της ύφεσης
- Αποδέσμευση από τα στεροειδή
- Πρόληψη μετεγχειρητικής υποτροπής
- Επούλωση συριγγίων

Ο μέσος χρόνος για έναρξη δράσης του φαρμάκου υπολογίζεται σε 3-4 μήνες.

Azathioprine or 6-Mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease

- 8 RCTs
- **NNT = 5**, (113/209, **54%** vs 72/216, **33%**)
- **NNT = 3**: αποδέσμευση από τα στεροειδή
- **NNT = 14**: κίνδυνος ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών και διακοπής του φαρμάκου.
- Η θεραπεία > 17 εβδομάδες βελτιώνει την ανταπόκριση στην θεραπεία

Prefontaine E et al, Cochrane Review 2010

ECCO CONSENSUS 2010

ECCO Statement 5B

- **Moderately active, localised ileoceacal Crohn's disease** should preferably be treated with budesonide 9mg/day (EL1a, RGA) or with systemic corticosteroids (EL1a, RGA). Antibiotics can be added if septic complications are suspected (EL5, RGD). **Azathioprine /6-MP or methotrexate in combination with steroids is an appropriate option.** Anti-TNF therapy should be considered as an alternative for patients with objective evidence of active disease, who have previously been steroid refractory, dependent or intolerant. **Risks should be carefully considered and discussed with patients (EL1b, RGB).**

Αζαθειοπρίνη, 6-MP: επούλωση συριγγίων

- 3 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες
- Ανταπόκριση σε AZA: 6/11 (55%) vs 2/7 (29%): OR: 4.68 95% CI: 0.60-36.69
- Υπάρχει μια μη σημαντική τάση για ανταπόκριση της Αζαθειοπρίνης...

Prefontain E et al, Cochrane Review 2010

Περιεδρινά συρίγγια

ECCO CONSENSUS 2010

- **Antibiotics and azathioprine/mercaptopurine should be used as the first choice of therapy for complex perianal Crohn's disease in combination with surgical therapy, in spite of the lack of clinical trials (EL4, RGD).**
- **Infliximab (EL1b, RGA) or adalimumab (EL1b, RGB) should be used as a second line medical treatment (EL1b, RGB).**

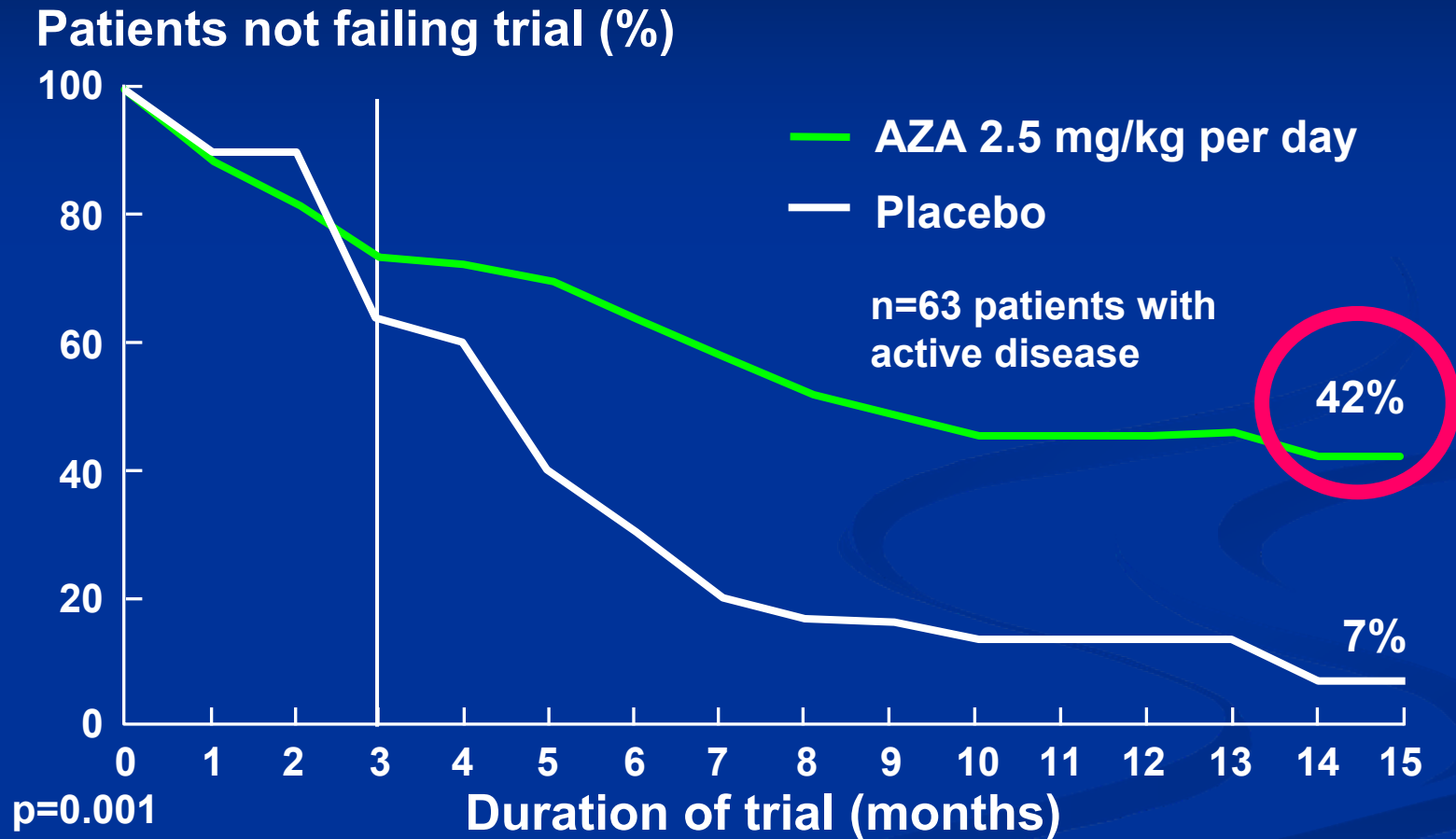
Azathioprine for maintenance of remission in Crohns disease.

- 7 DB RCT:(208 AZApts, 47 6-MP pts, 266 placebo)
- **NNT=6** : AZA: 147/208, **71%** vs 141/255, **55%**
- **NNT=4** : 6-MP: 24/47, **51%**
- **NNT = 3**: αποδέσμευση από τα στεροειδή
- Υψηλότερες δόσεις βελτιώνουν την ανταπόκριση
- **NNH = 20** : Πιθανότητα διακοπής του φαρμάκου λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Prefontaine Eet al, Cochrane Review 2010



Αζαθειοπρίνη σε νόσο Crohn: Θεραπεία διατήρησης της ύφεσης μετά τα στεροειδή

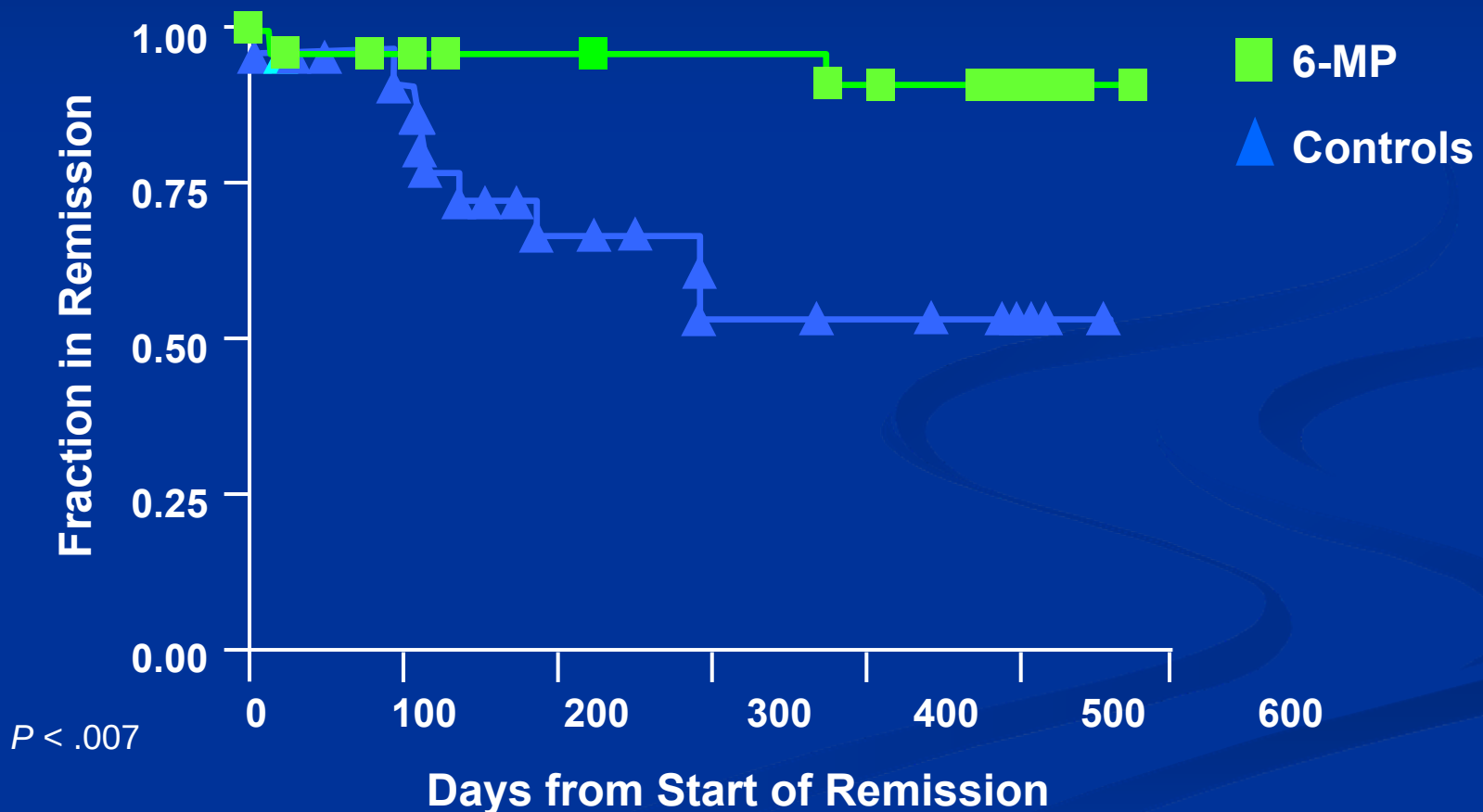


■ Treatment with azathioprine is 35% (42–7%) more effective in maintaining remission

*Remission induced by prednisolone tapered over 12 wks

Inclusion: Patients were not steroid dependent

Διάρκεια ύφεσης με 6-MP σε παιδιά με πρόσφατη διάγνωση NC



ECCO CONSENSUS 2010

ECCO Statement 6A

- **After the first presentation if remission has been achieved with systemic steroids, a thiopurine (EL1a, RGA) or methotrexate (EL1b, RGA) should be considered. There is no consistent evidence for efficacy of oral 5-ASA (EL1b, RGB). No maintenance treatment is an option for some patients (EL5, RGD).**

ECCO CONSENSUS 2010

ECCO Statement 6C

- **For patients with extensive disease, azathioprine is recommended for maintenance of remission (EL1b, RGA).**

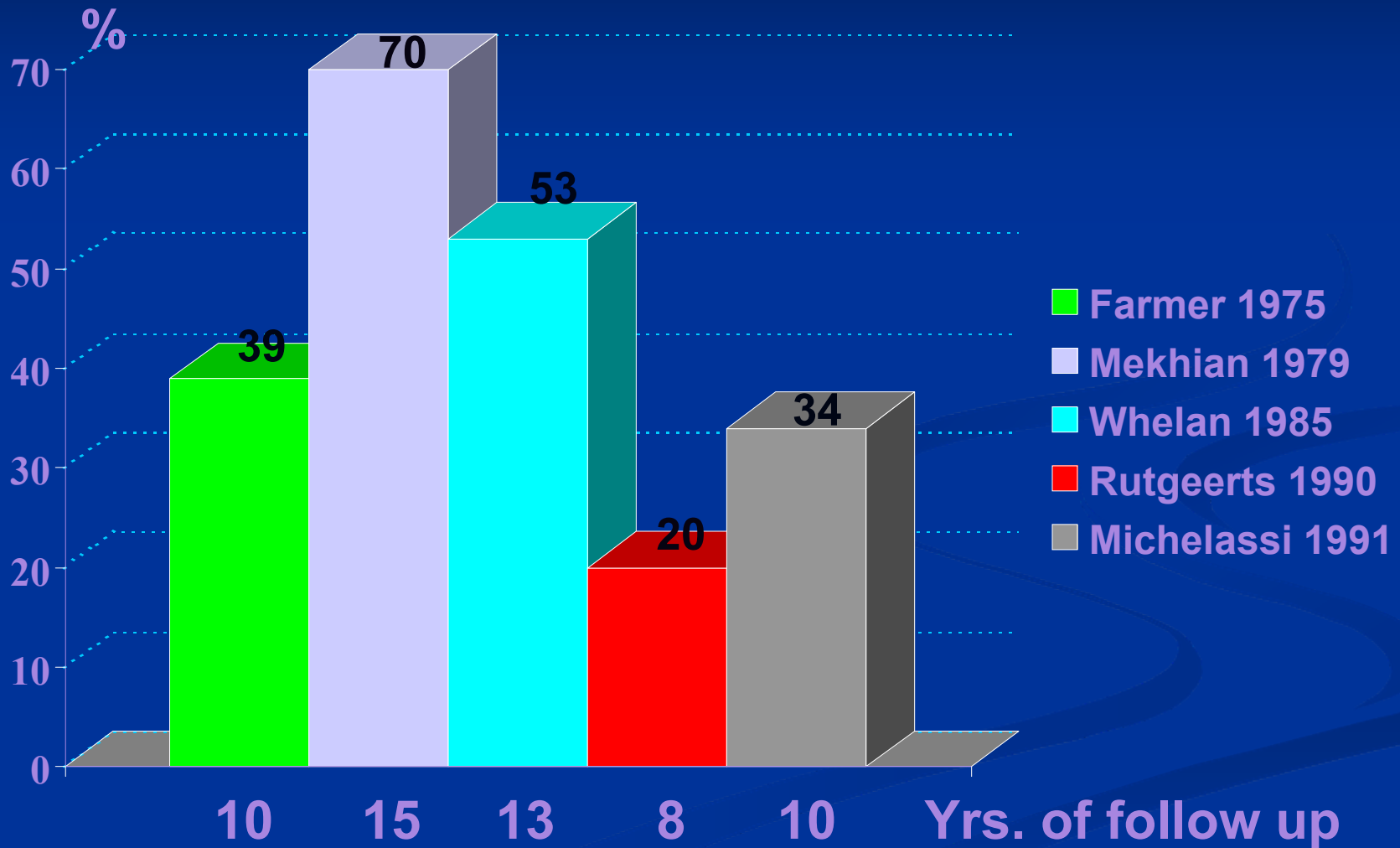
Νόσος Crohn – Χειρουργείο

Years After Diagnosis	Patients (%)			
	1 Surgery	2 Surgeries	≥ 3 Surgeries	No Surgery
5	37	7	5	51
10	39	11	12	39
15	34	14	22	30

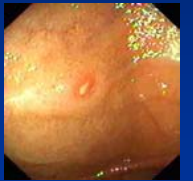
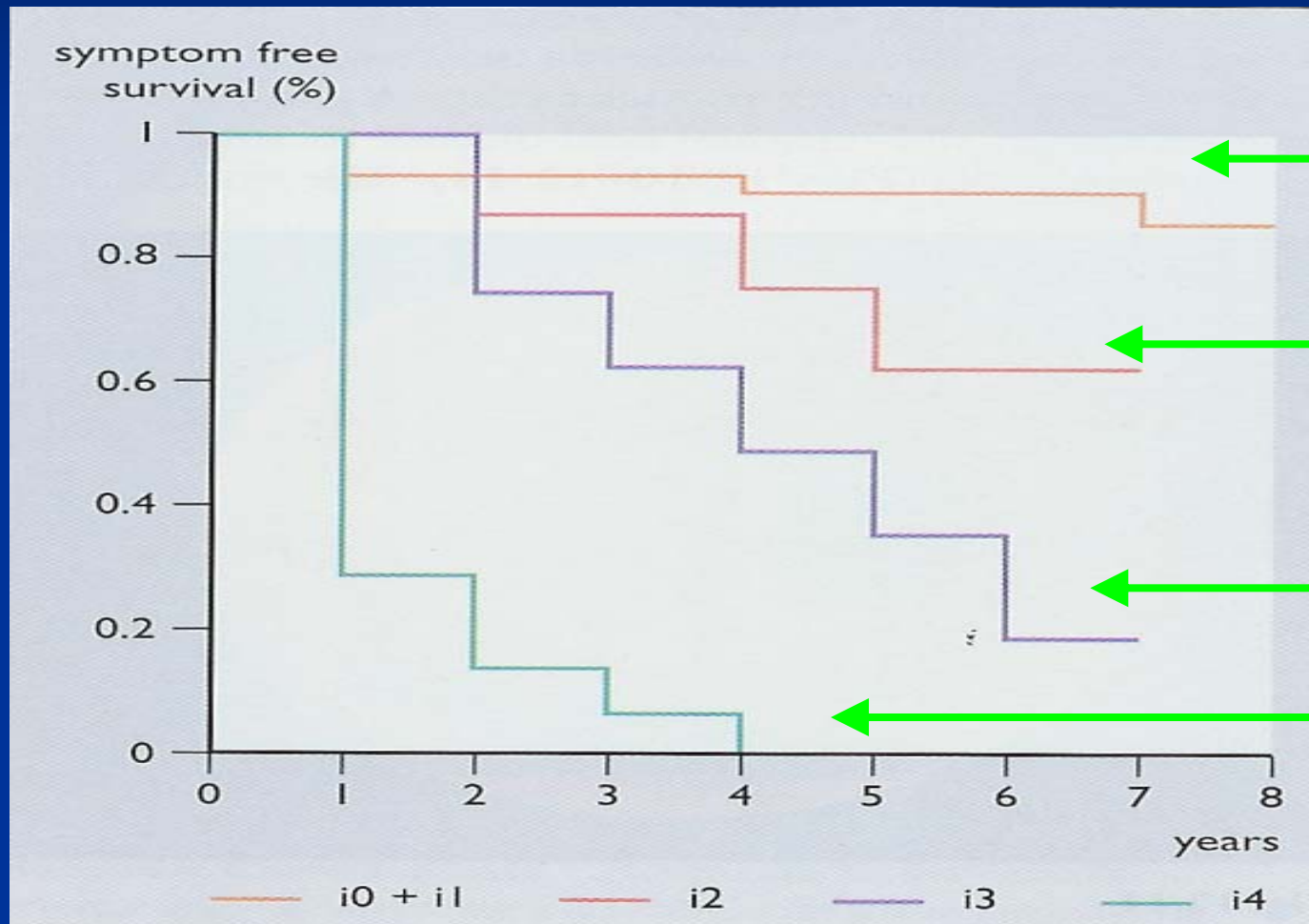
moderate severe mild



Επανεπεμβάσεις σε ειλεοκολική νόσο



Μετεγχειρητική υποτροπή



Μετεγχειρητική υποτροπή

Peyrin – Biroulet L et al. Am J Gastroenterol 2009; 104: 2089

- Μετανάλυση 4 μελετών
- Πρόληψη κλινικής υποτροπής σε 1 έτος **NNT:13**
- Πρόληψη κλινικής υποτροπής σε 2 έτη **NNT: 8**

Doherty G et al. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4) CDOO6873

- Κλινική υποτροπή: **NNT: 7**
- Σοβαρή ενδοσκοπική υποτροπή: **NNT: 4**

Μετεγχειρητική θεραπεία: ECCO CONSENSUS 2010

ECCO Statement 7N

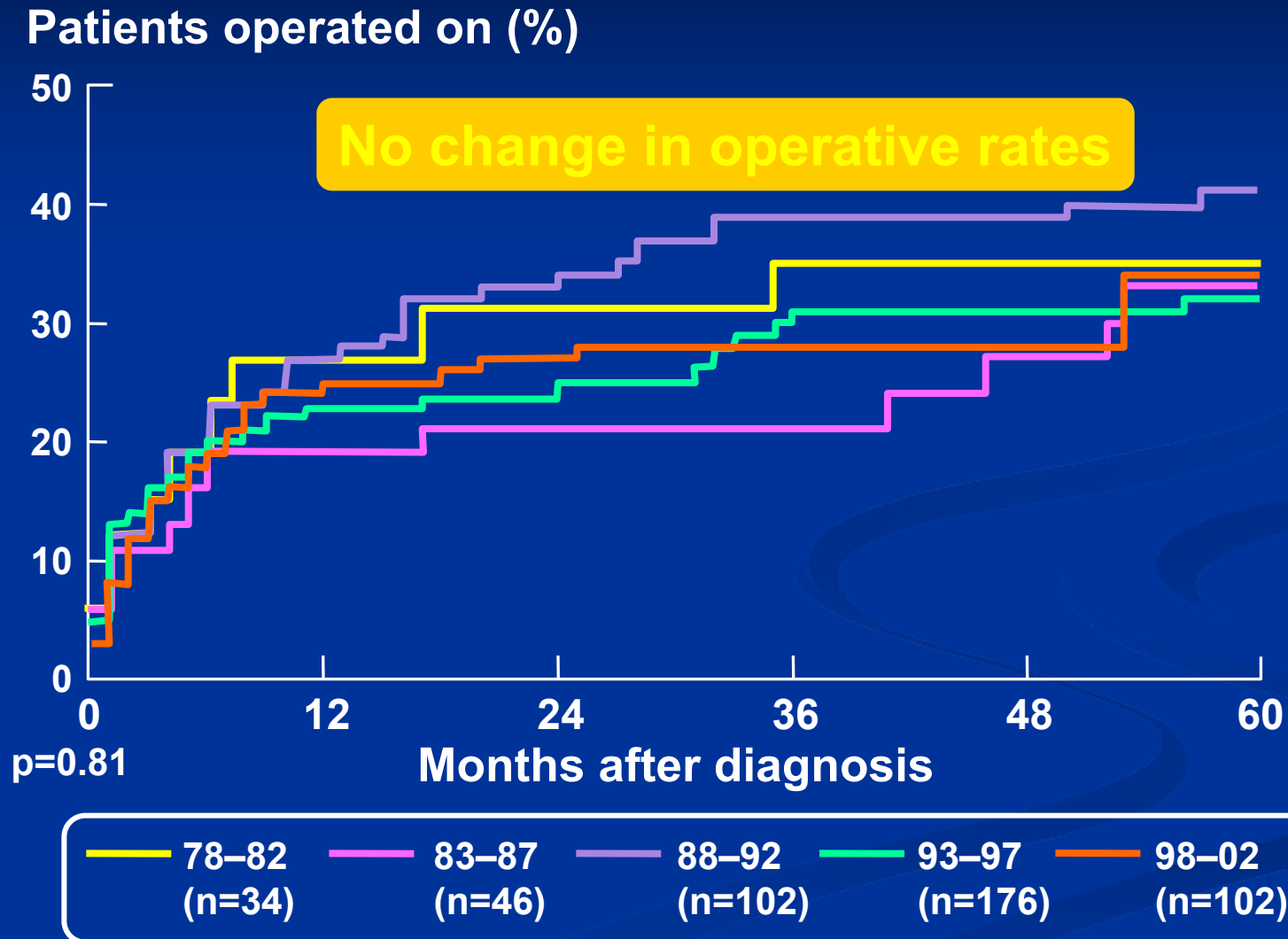
- **Prophylactic treatment is recommended after small bowel resection (EL1 RGA). Thiopurines are more effective than mesalazine or imidazole antibiotics alone for preventing both clinical and endoscopic recurrence (EL1 RGA). In patients with a risk factor for early post operative recurrence the drug of choice is AZA/6-MP (EL3 RGC). High dose mesalazine is an option for patients with isolated ileal resection (EL1b, RGB). Imidazole antibiotics have been shown to be effective after ileocolic resection but are less well tolerated (EL1a. RGA).**

ECCO CONSENSUS 2010

ECCO Statement 7N

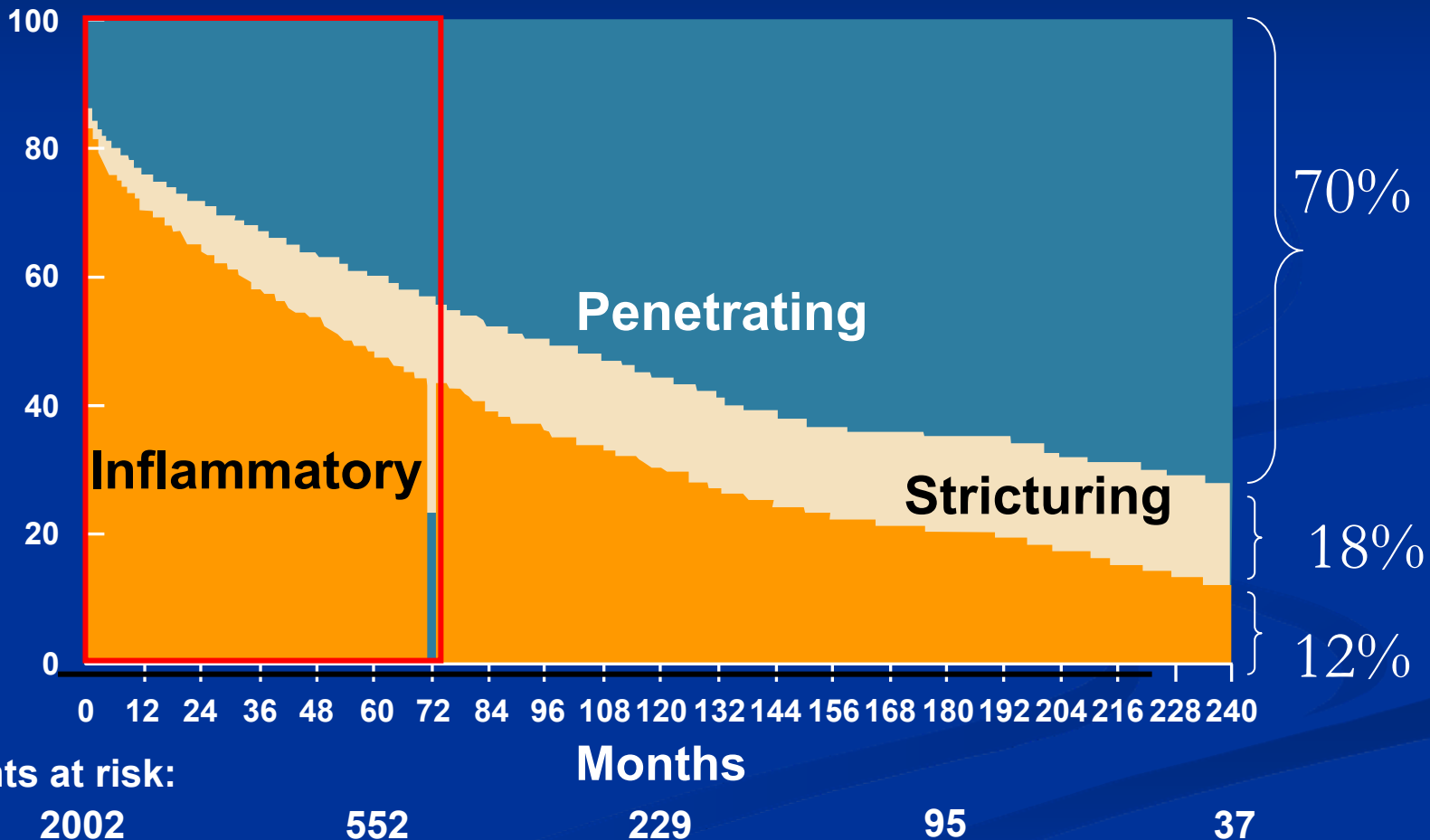
- **Azathioprine can safely be continued in the perioperative period and beyond (EL2ab RGB)**

Δεν έχει αλλάξει η φυσική ιστορία της νόσου



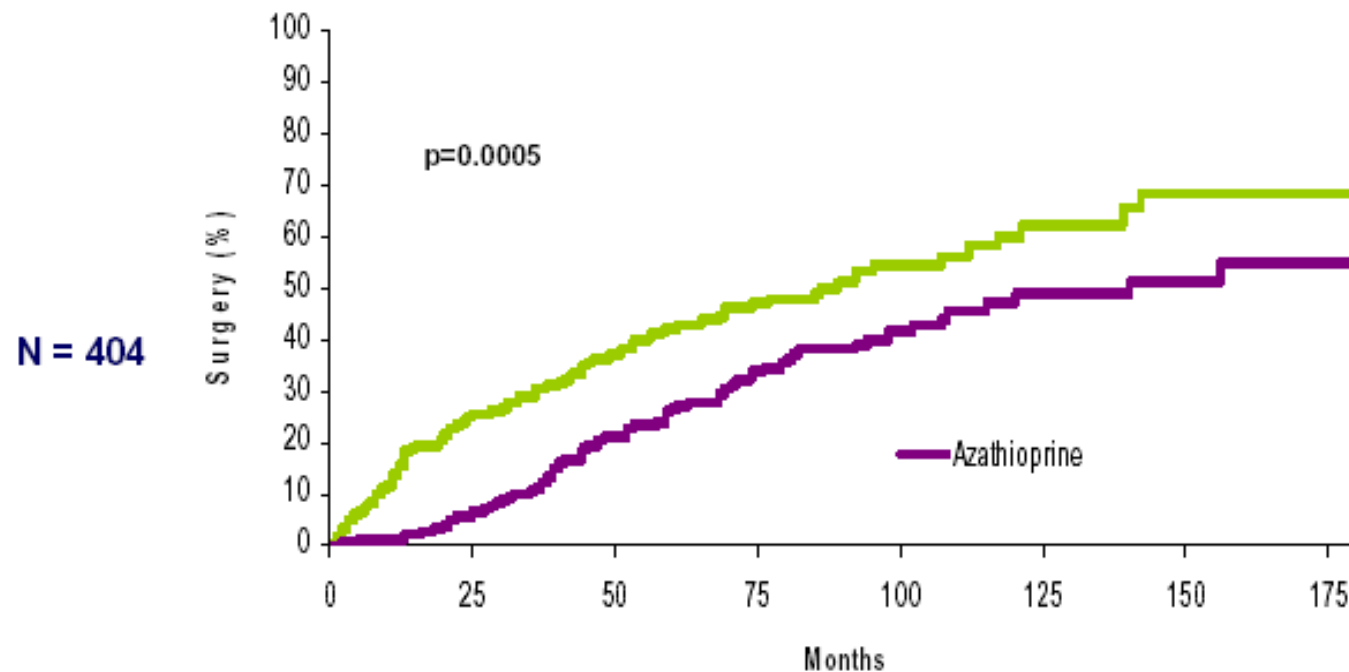
Εξέλιξη της νόσου Crohn

Cumulative probability (%)



Impact of immunomodulators on the risk of surgery in children

A population-based study (n=404)



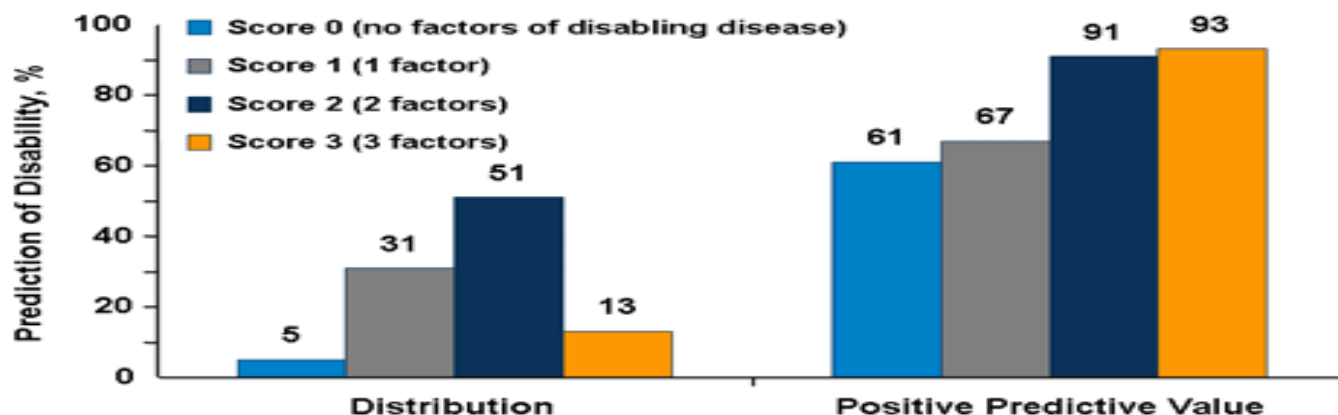
All patients treated with AZA before surgery

Vernier-Massouille G et al. Gastroenterology 2008; 135: 1106

Προγνωστικοί παράγοντες σοβαρής νόσου

- Ηλικία έναρξης < 40 έτη
- Εντόπιση νόσου σε λεπτό έντερο
- Παρουσία περιπρωκτικής νόσου κατά την διάγνωση
- Χορήγηση στεροειδών για την 1η εμφάνιση

Prediction of a 5-Year Disabling Course of CD: Retrospective Study (n = 1122)



Republished from Beaugerie L, et al. *Gastroenterology*. 2006;130:650-656. With permission from Elsevier.

Medscape



Step-Up vs Top-Down:

Σχεδιασμός μελέτης

133 Crohn's ασθενείς, CDAI > 220
Διάγνωση < 4 έτη
Δεν έχουν λάβει θεραπεία με στεροειδή (GCs)
ανοσοκατασταλτικά, ή IFX

Step up

Βουδεσονίδη 9 mg/day
or
Πρεδνιζολόνη 40 mg/day

AZA σε κορτιζονοεξάρτηση
IFX σε αποτυχία σε κορτιζόνη

Top down

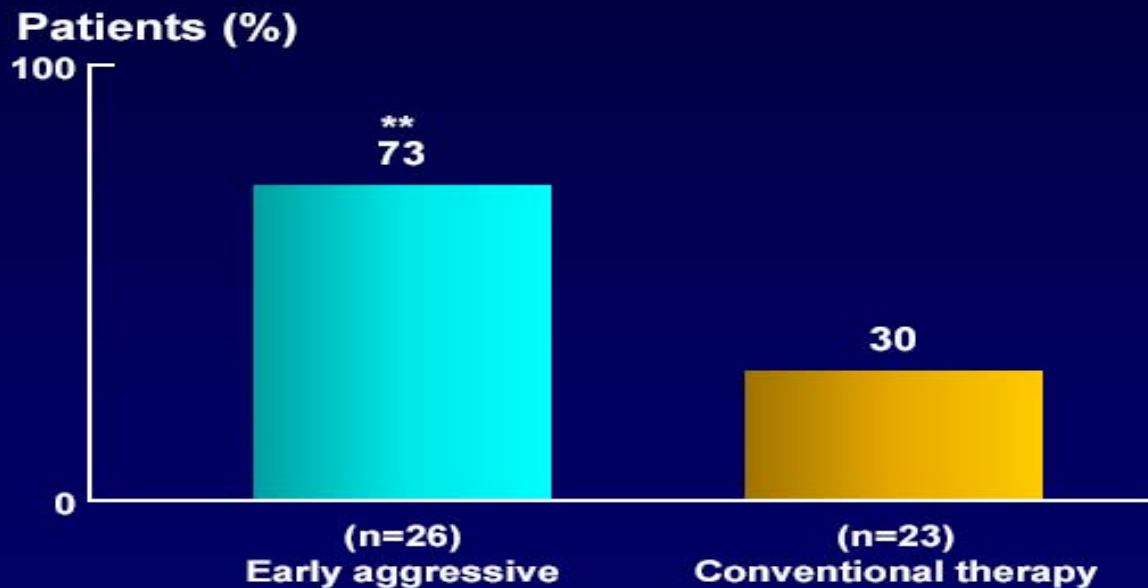
IFX τις εβδομάδες 0, 2, και 6
+
AZA 2–2.5 mg/kg/day

Επανάληψη IFX για υποτροπή

Κορτιζόνη σε υποτροπή υπό IFX

Ενδοσκοπική επούλωση

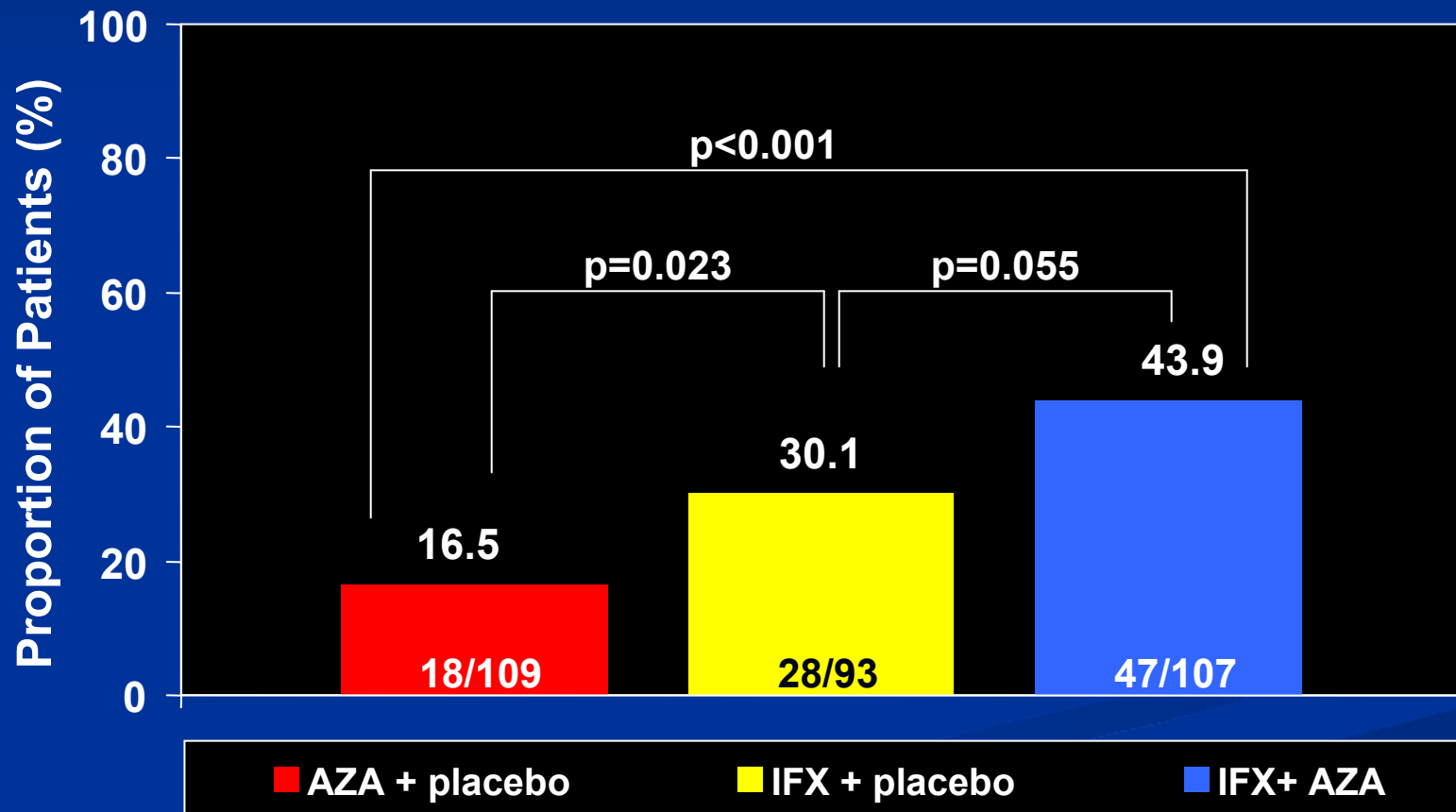
Step Up vs. Top Down: Complete Endoscopic Remission at 2 Years



D'Haens et al. Lancet 2008;371:660



Συγκορήγηση αζαθειοπρίνης-infliximab

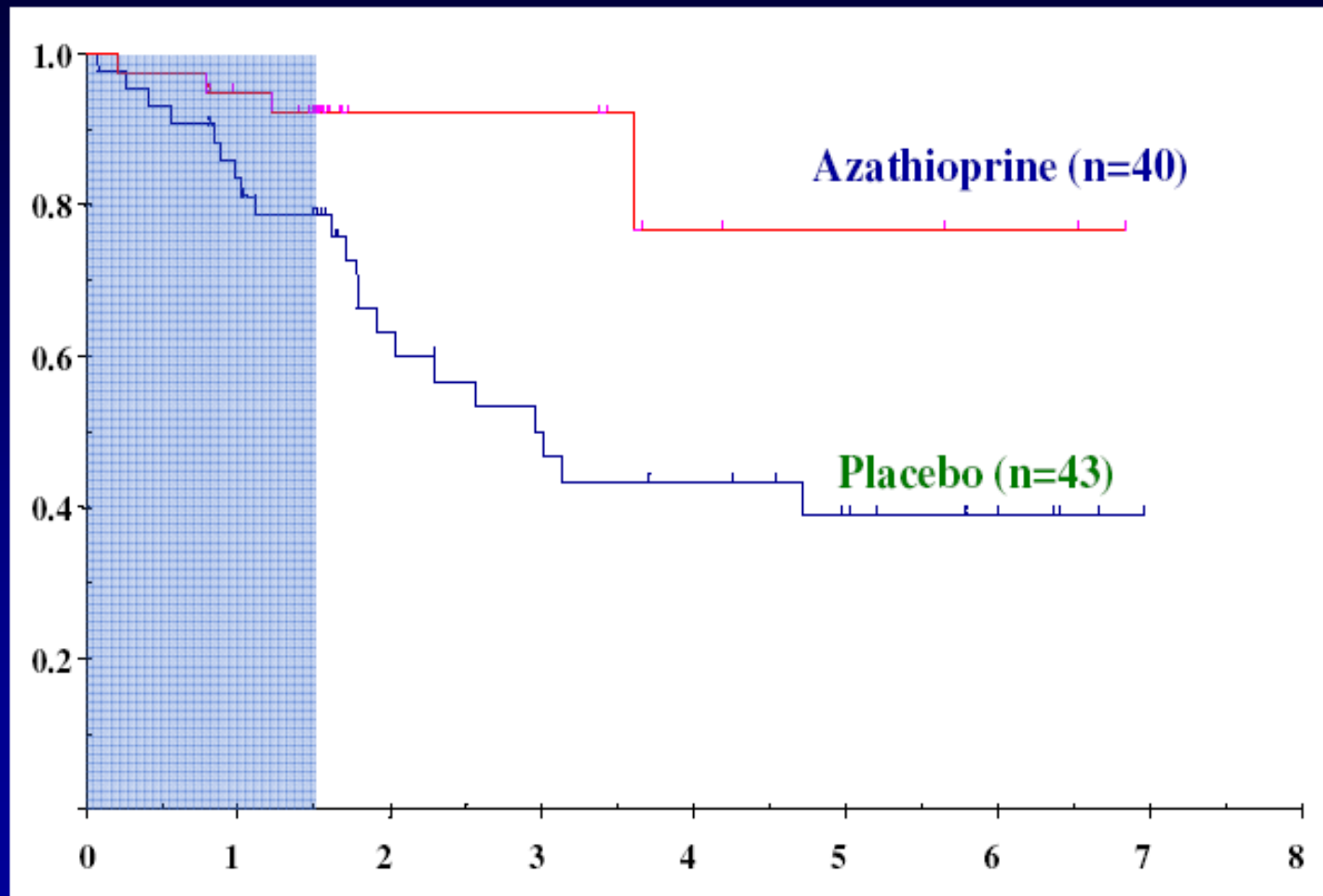


ECCO CONSENSUS 2010

ECCO Statement 6E

- Patients receiving AZA or 6-MP who relapse should be evaluated for adherence to therapy and have their dose optimised. Change of their maintenance therapy to methotrexate (EL1b, RGB) or anti-TNF therapy (EL1a, RGB) should be considered. Surgery should always be considered as an option in localised disease (EL4, RGD).

Azathioprine withdrawal trial in CD



Lémann et al *Gastroenterology* 2005;125:1812;

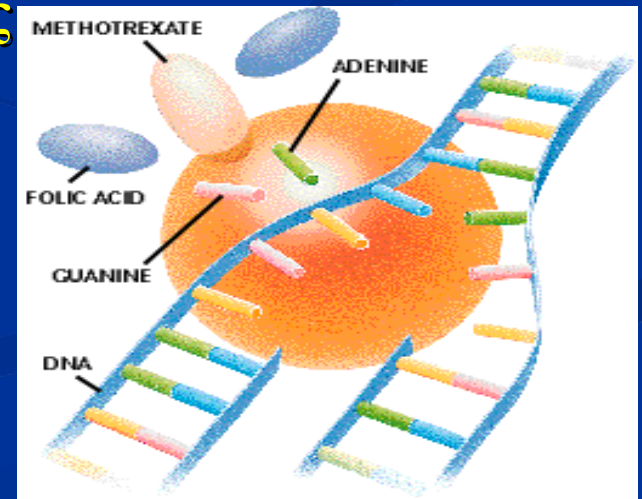
ECCO CONSENSUS 2010

ECCO Statement 6G

- For patients in remission on AZA as maintenance treatment, cessation may be considered after four years of remission (EL2b, RGC). Benefit and risks of continuing AZA should be discussed with individual patients.

Μεθοτρεξάτη: Μηχανισμός δράσης

- Αναστέλλει την δράση της αναγωγάσης του διυδροφυλλικού οξέος → αναστολή πολλαπλασιασμού λεμφοκυττάρων →
- Αναστολή σύνθεσης κυτταροινών και εινοσανοειδών και αλλαγή των επιπέδων αδενοσίνης



Methotrexate for induction of remission in Crohns disease.

Alfadhli AA et al, Cochrane Review 2005; (1) CD003459

- 1 RCT, 94 ασθενείς με κορτιζονοεξαρτώμενη ή ανθεκτική νόσο
- 25mg/εβδομάδα και ↓ κορτιζόνης για 16 εβδομάδες
 - Κλινική ύφεση: **NNT= 5, 39%** vs **19%** (p=0.025)
- 15mg/εβδομάδα για 40 εβδ
 - 40 ασθ: **65%** vs **39%** (p=0.04)

Feagan BG et al. N. Engl J Med 1995; 332: 292

Methotrexate for *maintenance of remission* in Crohns disease.

- Ενδομυϊκή χορήγηση 15mg/εβδ είναι αποτελεσματική για την διατήρηση της ύφεσης, **NNT=4**
- Η per os χορήγηση (12.5 – 15 mg/εβδ) δεν είναι αποτελεσματική

Alfadhli AA et al, Cochrane Review 2005; (1) CD003459

Μεθοτρεξάτη: ανεπιθύμητες ενέργειες

Διακοπή σε 10-18% λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

- Γριππώδης συνδρομή
- Στοματίτιδα, ναυτία, διάρροια
 - περιορισμός με χορήγηση φυλλικού οξέος 5mg x 2-3 ημ

Μεθοτρεξάτη: ανεπιθύμητες ενέργειες

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ηπατοπάθεια: ελαφρές ιστολογικές αλλοιώσεις έως συνολική δόση 5410mg
 - Δεν χρειάζεται βιοψία ήπατος
 - Αν AST x 2, διακοπή και επαναχορήγηση όταν είναι φυσιολογική
- Πνευμονίτιδα: 2-3 περιστατικά /100ασθενείς –χρόνια
- Προκαλεί τερατογένεση και πρέπει να έχει γίνει διακοπή της για > από 6 μήνες προ της σύλληψης και από τους δύο συντρόφους

