



Pracovní
skupina
pro IBD



5 chyb při léčbě imunosupresivy

Pavel Drastich, IKEM, Praha



1. VÝBĚR IMUNOSUPRESIV



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect



VIEWPOINT

6-Mercaptopurine/Azathioprine remains an important contributor in managing Crohn's disease



Burton I. Korelitz^{a,b,*}, Daniel H. Present^c

^a Gastroenterology, Lenox Hill Hospital, New York, NY, United States

^b New York University School of Medicine, United States

^c ICAHN School of Medicine at Mount Sinai Hospital, New York, NY, United States

Received 30 December 2013; accepted 31 December 2013

KEYWORDS

Crohn's disease;
6-Mercaptopurine;
Azathioprine

Abstract

Two large studies concluded that AZA started early after diagnosis of Crohn's disease have no late maintenance value. This is contrary to previous studies on 6MP for Crohn's disease and could lead to negating the value of two of the few drugs that have been proven successful. We here outline the many reasons why 6MP remains a valuable drug in the treatment of Crohn's disease.
© 2014 European Crohn's and Colitis Organisation. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

IBD ve stáří: MTX

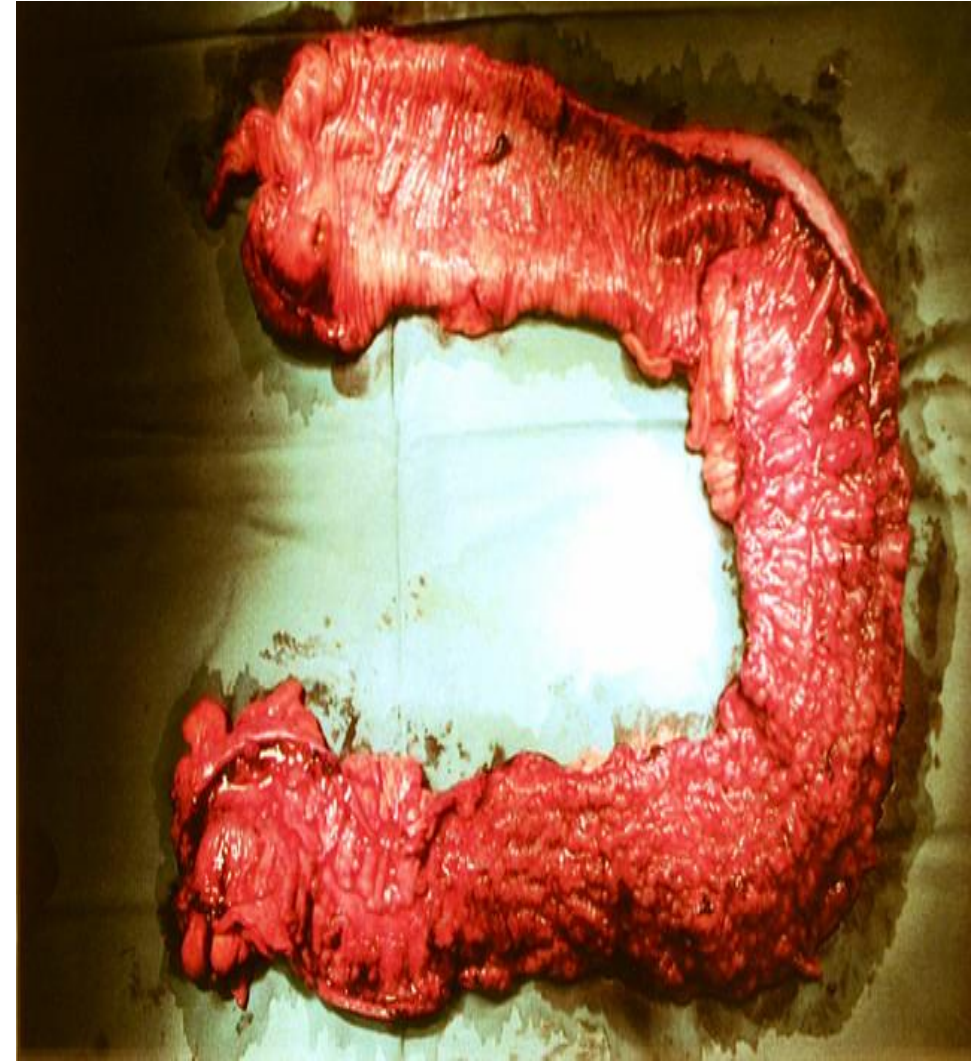
- Pokles GFR má vliv na lékovou clearance
- Interakce s warfarinem
- Může zvýšit aterosklerózu a kardiovaskulární mortalitu zvýšením hladiny homocysteinu
- Zvýšené riziko osteoporózy

Katz S. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2257-72

Landewe RBM. *Lancet* 2000; 355:1616-7

Greenwald DA. *Curr Treat Options Gastro* 2003; 6:213-225

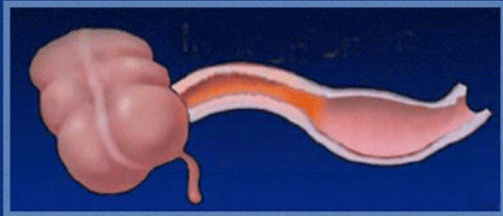
Toxické megakolon: riziko ASC- Cyklosporin





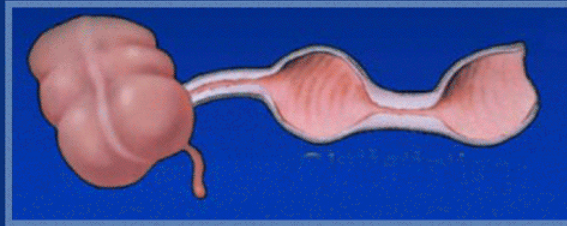
CD: Clinical Features

Inflammation



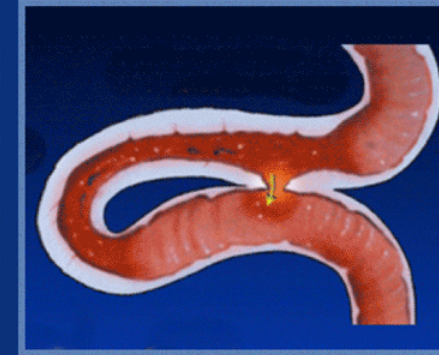
- Abdominal pain
- Tenderness
- Diarrhea
- Weight loss

Obstruction



- Cramps
- Distention
- Vomiting

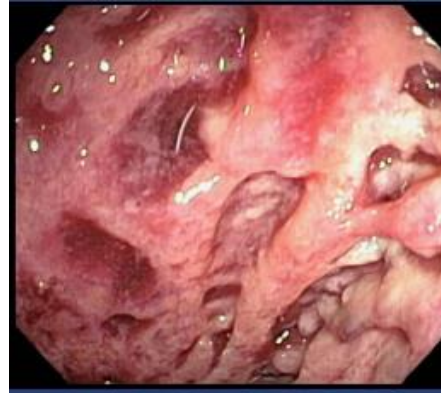
Fistulization



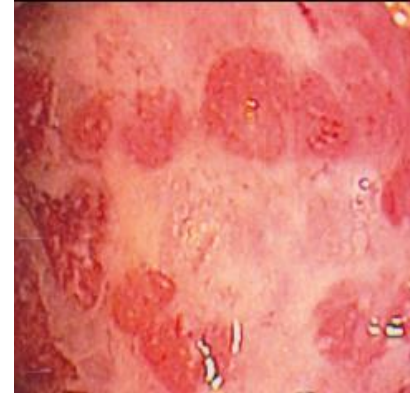
- Diarrhea
- Pain
- Air/feces in urine
- Types
 - Enteroenteric
 - Enterovesical
 - Retroperitoneal
 - Enterocutaneous

Predictors of colectomy in asc: poor prognostic endoscopic features

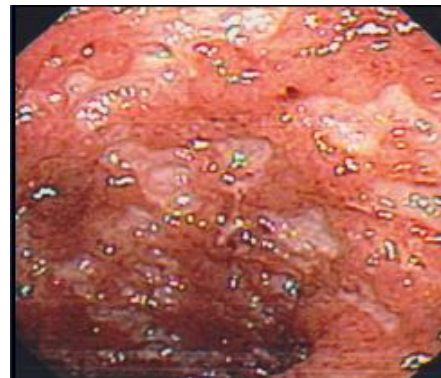
Deep ulcers



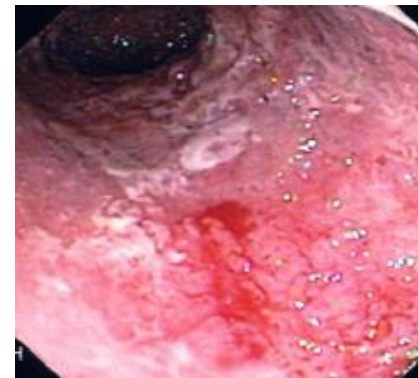
Extensive Loss of Mucosal Layer *



Well-Like Ulcers



Large Mucosal Abrasions



* With or Without Residual Mucosal Areas



2.PŘED ZAHÁJENÍM LÉČBY

Imunosupresiva a očkování

- Očkování proti žloutence A a B
- Plané neštovice – živá vakcína
- Lidský papilomavirus
- Chřipka
- Pneumokokus



Imunitní odpověď na očkování je u pacientů léčených imunomodulátory nižší. Vakcinace by měla být provedena ještě před zahájením imunosupresivní léčby.

Před zahájením léčby azathioprinem

- Důležitým enzymem metabolismu AZA = **thiopurin metyltransferáza (TPMT)**. Nedostatečná aktivita tohoto enzymu vede metabolismus azathioprinu cestou tvorby 6-thioguaninových nukleotidů, které způsobují toxicitu preparátu i při malých dávkách.
- Normální aktivita TPMT AZA 2-2.5 mg/kg/den
- Heterozygoti redukce o 50%
- Homozygoti bez aktivity enzymu by neměli být azathioprinem léčeni vůbec.

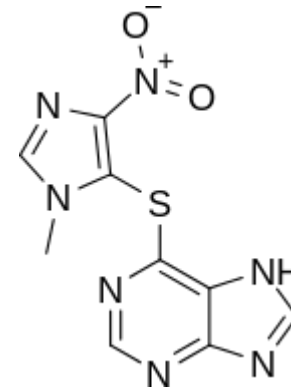
Před zahájením léčby cyklospriinem

- Použití pouze v případě negativní kultivace stolice
- Toxický lék – bezpečnost na prvním místě
 - **IV hydrocortison ukončit**
 - **Kontrola Mg⁺ a cholesterol >3 mmol/l**
 - **Pozor na nežádoucí účinky (křeče)**
 - **Opatrně u starších / hypertenze / renální insuficience**
 - **Prevence infekce (Pneumocystic jiroveci)**
 - **Monitorace hladiny léku**

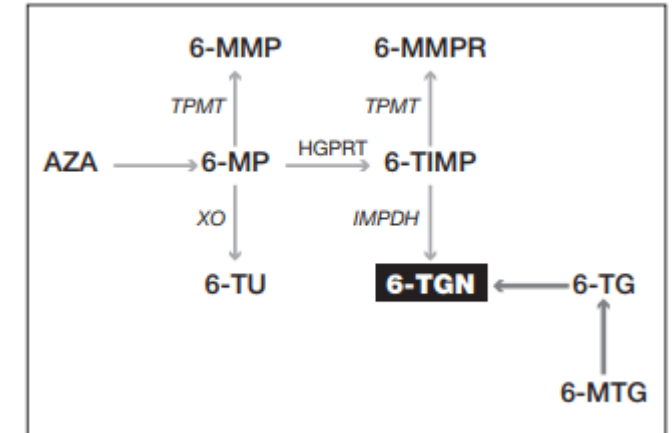


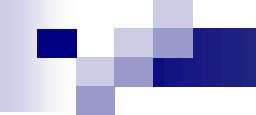
3. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

6-MP a prolék azathioprin



- 6-TGN – hlavní aktivní metabolit
- 6-MMP (6- metylmerkaptopurin) – zvýšena hepatotoxicita a myelotoxicita
- 30-50% přeruší léčbu pro NÚ a ztrátu účinnosti
- Azathioprin 2-2.5 mg /kg/den , 6-MP 1-1.5 mg/kg/den
- TPMT zásadní enzym v metabolické dráze, nedostatek myelotoxocita





Optimalizace léčby thiopuriny

- Použití alopurinolu
- 6-MP
- Současná léčba mesalazinem
- Kombinace anti-TNF alfa a thiopuriny
- Rozdělení dávek thiopurinů
- Monitorace thiopurinových metabolitů

Alopurinol a AZA

- Potenciálně toxická kombinace
- Použít u těch s $\uparrow$ 6-MMP a $\downarrow$ 6-TGN - malý efekt a toxicita
- Alopurinol vede k $\uparrow$ 6-TGN a k $\downarrow$ 6-MMP
- Významná redukce AZA na 1/3 dávky
- Cave leukopenie

6-MT u AZA intolerantních pacientů

- Lze vyzkoušet u nemocných s hypersenzitivní reakcí na AZA, nauzeou, zvracením, chřipkové příznaky
- Malý efekt u těch s hepatotoxicitou, pankreatitidou, myalgií a artralgií
- Efekt je však variabilní

5-ASA a thiopuriny

- Běžná kombinace
- Kombinace s 5-ASA vede k ↑ hladiny 6-TGN
- Ale i vyšší riziko myelotoxicity (47 % combo vs. 16% thiopuriny)
- Redukce AZA o cca 25%

Anti-TNF a AZA

- Sonic studie vyšší efekt kombinované terapie
- Vysvětlení : nižší imunogenicitu anti- TNF alfa
- Ale existuje léková interakce AZA a infliximabu vedoucí k vyšší hladině thiopurinových metabolitů
- Zvýšená koncentrace 6-TGN

Rozdělení dávek thiopurinů

- Dávkování 1x denně riziko $\uparrow$ 6-MMP a $\downarrow$ 6-TGN (vyšší riziko NÚ)
- Rozdělení do 2 denních dávek může vést k redukci 6-MMP a tím ke snížení výskytu NÚ

MTX and IFX

Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease (COMMIT)

- ATI (protilátky pro IFX)
- ATI
- MTX 4%
- Placebo 20% (p= 0.01)
- A trend k vyšší IFX through level
- IFX
- MTX 6.35 µg/ml
- Placebo 3.75 µg/ml (p=NS)

Kombinovaná léčba IMM a BL

	Crohn's disease		Ulcerative colitis	
	Clinical benefit	Pharmacokinetic/immunogenic benefit	Clinical benefit	Pharmacokinetic/immunogenic benefit
IFX + AZA/6MP (treatment naïve)	+	+	+	+
IFX + AZA/6MP (step-up from immunomodulator monotherapy)	-	NA	NA	NA
IFX + MTX	+/-	+	NA	NA
ADA + IMM	+/-	+/-	NA	NA
VDZ + IMM	NA	+	NA	NA
Ustekinumab + IMM	NA	NA	NA	NA

IFX: Infliximab; AZA: Azathioprine; 6-MP: 6-mercaptopurine; MTX: Methotrexate; ADA: Adalimumab; VDZ: Vedolizumab; IMM: immunomodulatory; +: beneficial; +/-: Possible benefit; NA: No adequate data available.

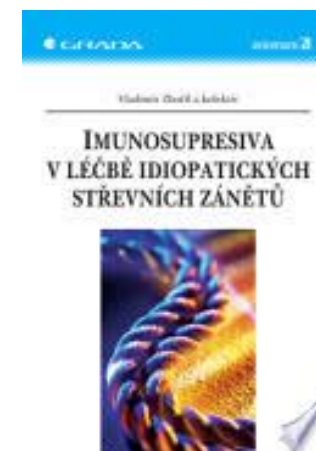
MTX a NÚ

Sonografie a elastografie

RTG S+P

Suplementace kyselinou listovou

Nežádoucí účinek
Ireverzibilní jaterní fibróza (hepatotoxicita)
Intersticiální pneumonitida
Megaloblastová anémie
Nauzea, vomitus, anorexie, stomatitida, diaroe
Oportunní infekce
Teratogenita



Toxicita cyclosporinu u 102 pacientů

Závažné NÚ		Nezávažné NÚ	
	%		%
Nefrotoxicita	24	Parestesie	51
Infekce	20	Hypertenze	39
Křeče	4	Hypertrichóza	27
Anafylaxe	1	Hypomagnesemie	20
Úmrtí	2	Hyperkalemie	13

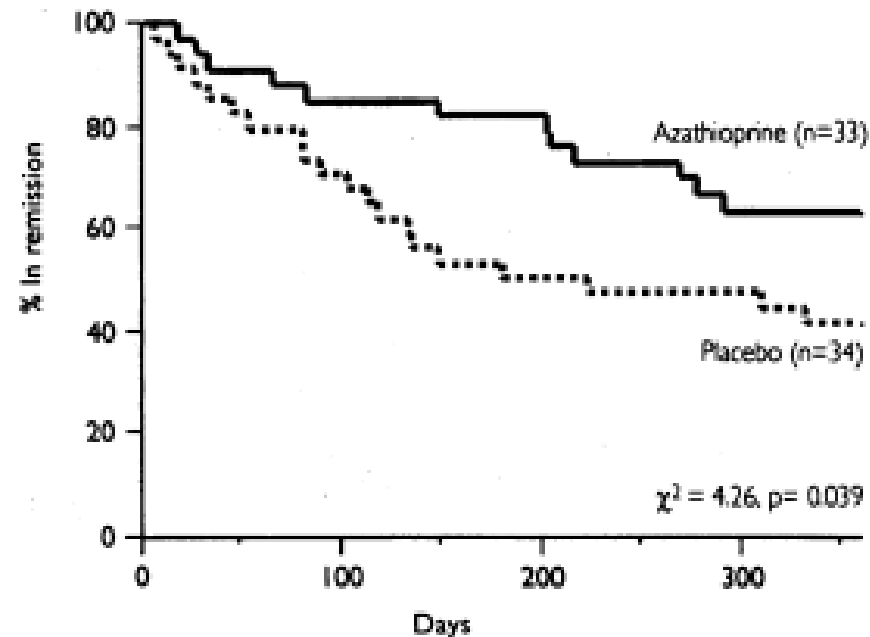
Monitorace hladiny CiA



4. KDY NEVYSADIT

Azathioprin jak dlouho léčit??

Vysoké riziko relapsu po vysazení AZA



Kaplan-Meier survival plot of the rate of relapse over one year for 67 patients with ulcerative colitis in remission after taking azathioprine

PIANO:

Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease And Neonatal Outcomes

- Patients classified by exposure to four groups of drugs taken b/w conception and delivery:
 - **Unexposed: no immunomodulators/biologics**
 - (mesalamine, steroids, antibiotics allowed)
 - **Group A: AZA/6MP**
 - +/- Unexposed medications
 - **Group B: INF, ADA, CZP**
 - +/- Unexposed medications
 - **Group AB: Combination therapy**
 - +/- Unexposed medications

Terapie imunosupresivy v graviditě a laktaci

6-MP, AZA (na zvířatech prokázán teratogenní efekt)

AZA není spojen s vyšším výskytem kongenitálních malformací u člověka
retardace růstu plodu, riziko předčasného porodu

AZA nevysazovat u dlouhodobě zavedené terapie, aktivita IBD zhoršuje
průběh těhotenství

Minimální exkrece do mateřského mléka (během 4 hodin po podáním léku)

cyclosporin A - není teratogenní

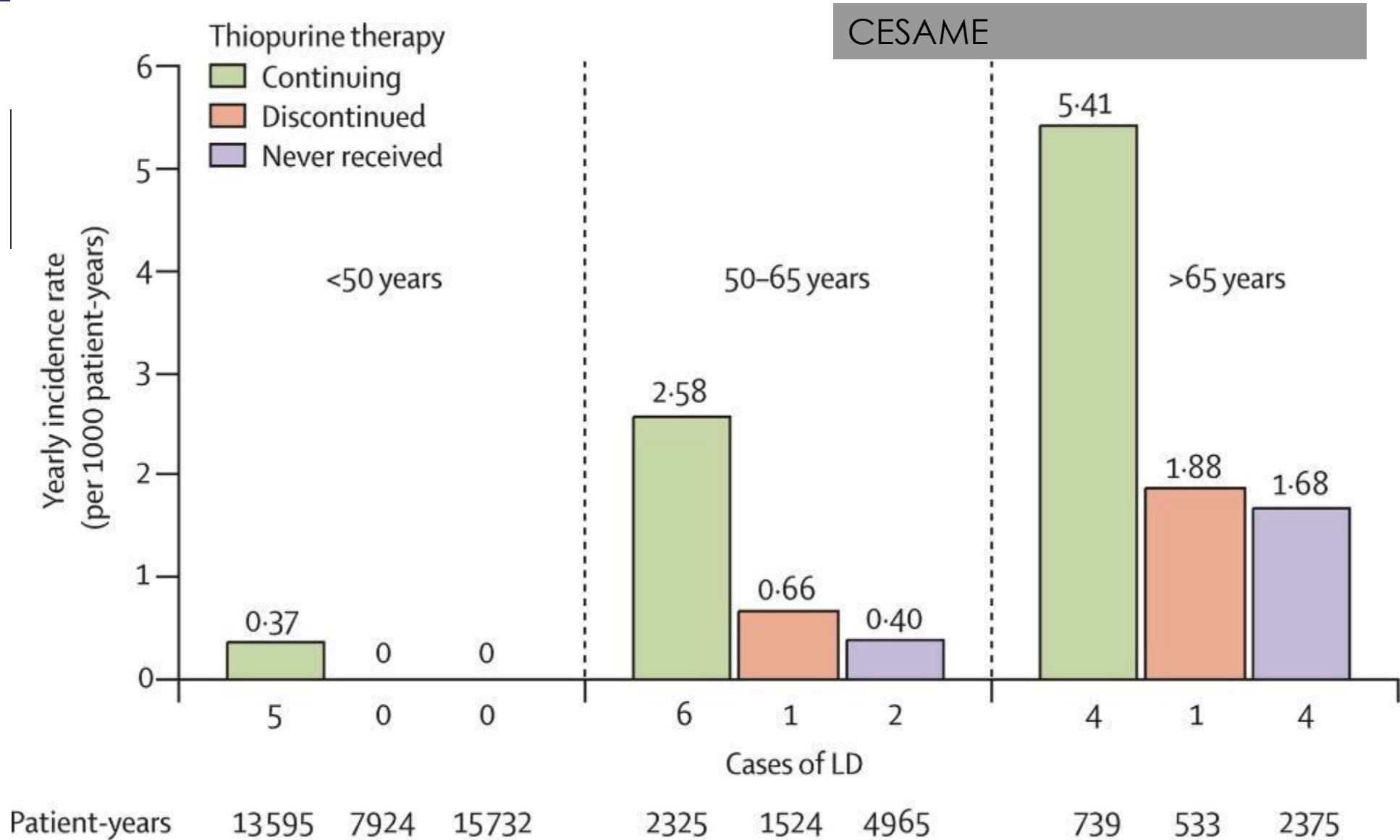
nižší porodní hmotnost, riziko předčasného porodu, koncentrace v mléku je
variabilní, kojení je bezpečné, ale monitorace hladiny léku je doporučeno

MTX- NE! -abortivní efekt a riziko malformace plodu

vhodné plánovat graviditu, dosáhnout remise a 3 měsíce před koncepcí MTX
vysadit



5.RIZIKO NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

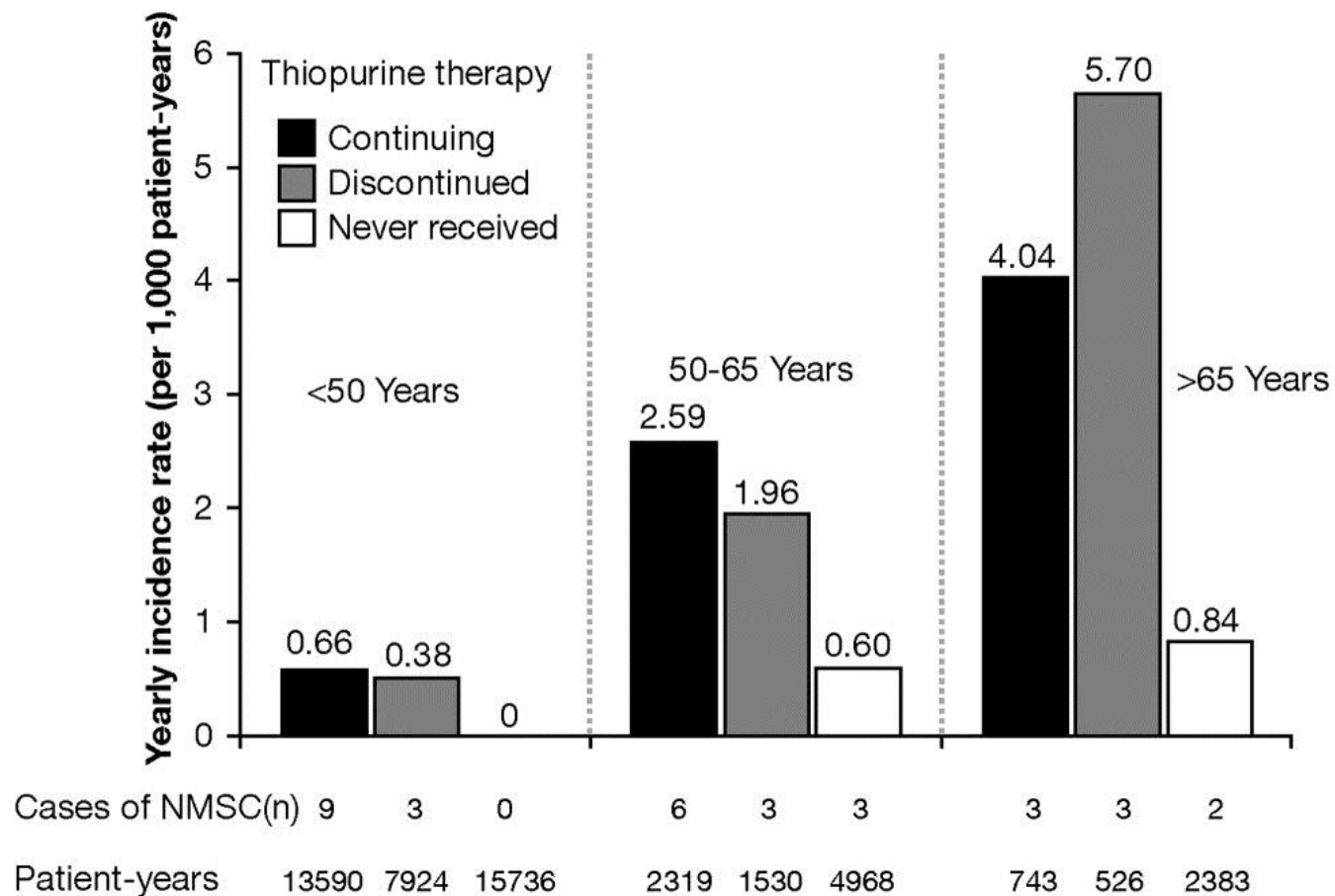


Incidence rates of lymphoproliferative disorders according to thiopurine exposure grouped by age at entry in the cohort

Bezpečnost

- On April 14, 2016, The United States Food and Drug Administration (FDA) issued a Safety Communication concerning TNF-alpha blockers (like Remicade and HUMIRA), Azathioprine and 6-MP. This goal of the alert was to inform patients who were taking these medications that they could be at an **increased risk for developing a rare cancer (Hepatosplenic T-Cell Lymphoma or HSTCL) which often results in death.**

Nemelanovové nádory kůže a thiopuriny





From: Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients With a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer

JAMA Dermatol. 2016;152(2):164-172. doi:10.1001/jamadermatol.2015.3029

Table 3. Cumulative Duration of Medication Exposure on Risk of Second NMSC in Rheumatoid Arthritis

Drug	Never Exposed	Recent Exposure	Short-term Exposure (<1 Year)	Long-term Exposure (≥1 Year)
Methotrexate				
No. of events	271	54	85	499
No. of person-years	5041	1647	1089	7538
Incidence rate per 1000 person-years (95% CI)	53.8 (47.5-60.5)	32.8 (24.6-42.8)	78.1 (62.4-96.5)	66.2 (60.5-72.3)
Adjusted HR (95% CI) ^a	1 [Reference]	0.81 (0.60-1.11)	1.12 (0.86-1.47)	1.24 (1.04-1.48)
Anti-TNF				
No. of events	662	32	39	176
No. of person-years	10 875	926	440	3073
Incidence rate (95% CI)	60.9 (56.3-65.7)	34.6 (23.6-48.8)	88.5 (63.0-121.0)	57.3 (49.1-66.4)
Adjusted HR (95% CI) ^a	1 [Reference]	0.87 (0.59-1.29)	1.43 (1.01-2.04)	1.11 (0.87-1.42)
Abatacept				
No. of events	858	5	15	31
No. of person-years	14 397	212	205	500
Incidence rate (95% CI)	59.6 (55.7-63.7)	23.6 (7.6-55.0)	73.3 (41.0-120.9)	62.0 (42.1-88.0)
Adjusted HR (95% CI) ^a	1 [Reference]	0.72 (0.29-1.79)	1.48 (0.87-2.51)	1.51 (0.94-2.41)
Rituximab				
No. of events	890	6	5	8
No. of person-years	14 837	179	119	180
Incidence rate (95% CI)	60.0 (56.1-64.1)	33.6 (12.3-73.1)	41.8 (13.6-97.6)	44.6 (19.2-87.8)
Adjusted HR (95% CI) ^a	1 [Reference]	1.01 (0.44-2.35)	0.78 (0.32-1.92)	1.20 (0.55-2.61)

Abbreviations: HR, hazard ratio; NMSC, nonmelanoma skin cancer; TNF, tumor necrosis factor.

^a Adjusted for use of anti-TNFs, sulfasalazine or hydroxychloroquine, methotrexate, leflunomide, abatacept, rituximab, age, sex, median latitude, cumulative steroid exposure, and number of dermatology encounters in the year following surgery for the incident NMSC.

Table Title:

Cumulative Duration of Medication Exposure on Risk of Second NMSC in Rheumatoid Arthritis