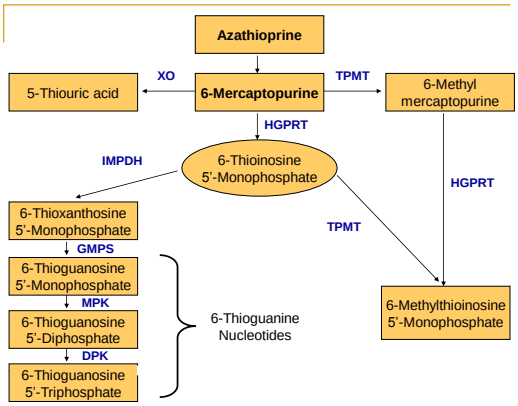
6-Mercaptopurine / Azathioprine kullanım klavuzu

Dr.Ömer ŞENTÜRK

Gary L.Lichtenstein**. Use of Laboratory Testing to Guide 6-Mercaptopurine/Azathioprine Therapy. **Gastroenterology 2004

- Steroid bağımlı Crohn hastalığı, ülseratif kolit
- Remisyonun indüksiyonunda %55 (CH)
- Remisyonun idamesinde %67 (CH)
- Perianal CH
- Perineal CH?
- 6-MP ve AZA inaktif prodrug



Potansiyel tedavi stratejileri-1-

1. Daha sonra dozda herhangi bir artış yapmaksızın düşük dozda 6-MP veya AZA kullanılması
2. Düşük dozlarda 6-MP veya AZA başlanması (günlük 50mg gibi) ve sonra tedrici olarak (her 2-4 haftada bir 25 mg) hedef doza ulaşıncaya kadar dozun arttırılması (vücut ağırlığına göre hesap edilerek)
3. Direkt olarak tam dozda başlanması (AZA 2.0-3.0 mg/kg veya 6-MP 1.0-1.5 mg/kg)
4. Direkt olarak tam dozda başlanması (AZA 2.0-3.0 mg/kg veya 6-MP 1.0-1.5 mg/kg) ve sonrasında 6-thioguanine düzeylerine bakarak dozun titre edilmesi

Potansiyel tedavi stratejileri-2-

5. Düşük dozda başlanması (günlük 50mg 6-MP veya AZA gibi) ve daha sonra 6-thioguanine düzeylerine bakarak tedrici olarak (her 2-4 haftada bir 25 mg) dozun titre edilmek suretiyle arttırılması
6. İn vitro TPMT enzim aktivitesinin değerlendirilerek veya TPMT genotipinin bakılması sonrası tedavinin planlanması
7. Beyaz küre sayısına bakarak 6-MP veya AZA düzeylerinin titre edilmesi

1. Daha sonra dozda herhangi bir artış yapmaksızın düşük dozda 6-MP veya AZA kullanılması

dozun arttırılması → yan etkilerde artma ???

düşük dozlarda elde edilen etki yüksek dozlarda elde edilene göre daha az

vücut ağırlığına göre (kg başına göre) dozda her artış ilaca cevaplılıkta OR'da 1.75'lik artışa yol açıyor

2. Düşük dozlarda 6-MP veya AZA başlanması (günlük 50mg gibi) ve sonra tedrici olarak (her 2-4 haftada bir 25 mg) hedef doza ulaşıncaya kadar dozun arttırılması (vücut ağırlığına göre hesap edilerek)
3. Direkt olarak tam dozda başlanması (AZA 2.0-3.0 mg/kg veya 6-MP 1.0-1.5 mg/kg)

Bu iki metodda da aynı end point elde edilir

Birinci yöntemle max. doza daha geç (8-22 hafta sonra) ulaşılır

Bu yaklaşımla WBC sayısı daha kolay takip edilebilir ve ilaç dozunda daha erken değişiklik yapılabilir

Etki X Yan etki dengesi takibi

4. Direkt olarak tam dozda başlanması (AZA 2.0-3.0 mg/kg veya 6-MP 1.0-1.5 mg/kg) ve sonrasında 6-thioguanine düzeylerine bakarak dozun titre edilmesi
5. Düşük dozda başlanması (günlük 50mg 6-MP veya AZA gibi) ve daha sonra 6-thioguanine düzeylerine bakarak tedrici olarak (her 2-4 haftada bir 25 mg) dozun titre edilmek suretiyle arttırılması
6. İn vitro TPMT enzim aktivitesinin değerlendirilerek veya TPMT genotipinin bakılması sonrası tedavinin planlanması

AZA veya 6-MP alan her 3 CH'dan birinin tedavisindeki yetersizlik ilacın metabolizmasının farklılığından kaynaklanır

- Bu ilaçların immunosupressif etkileri bunların 6-methyl-mercaptopurine ve 6-TG'ne dönüşmesine bağlı
- 6-Methylmercaptopurine bir katabolik metabolittir ve TPMT enziminin aktivitesine bağlı olarak oluşur
- TPMT enzim aktivitesinde genetik olarak farklılık AZA ve 6-MP'ne olan cevaptaki farklılığın nedeni
- Eritrositlerdeki TPMT aktivitesi ile 6-TG metabolitlerinin (anabolik etkili) birikimi arasında ters bir ilişki var
- Yüksek enzim aktivitesi = myelotoksisite (standart dozlarda dahi)
- Bu ilaçların toksisitelerine karşı uygun klinik stratejiler geliştirebilmek için TPMT'ın genetik polimorfizminin saptanması?

- İBH ve sağlıklı gönüllülerde spesifik genotiplerin sıklığı benzer;
  - %89 wild tip
  - %11 "mutadet genotip" heterozigot
  - %0.3 "mutadet genotip" homozigot
- TPMT için heterozigot mutasyon 6-MP'nin metilasyonunun yaklaşık %50'sinden sorumlu;
  - bu durum ilacın büyük bir kısmının fosforile edilmesi ve 6-TG nükleotidlerinin oluşmasına neden olur,
  - bunun sonucu olarak ta ilacın küçük dozlarında bile terapotik etki elde edilir (k.i toksisitesi oluşturmaksızın)
- Tersine TPMT için homozigot mutasyon ciddi lökopeni geliştirme riskine sahiptir (…dolayısıyla da bu grup hastalarda çok düşük miktarlarda ilacın kullanılması…)

- Bazı araştırıcılar AZA ve 6-MP'ne bağlı lökopenin önlenebilmesi için TPMT genotipinin veya enzimin fenotipinin saptanmasını önermektedirler
- Bununla beraber bu durum riski tamamen ortadan kaldırmaz (azaltır) (tedaviye başladıktan yıllar sonra bile lökopeni meydana gelebilir)
- Bazı araştırıcılar TPMT'da genetik mutasyon olanlarda lökopeni tedavinin ilk aylarında meydana gelirken, normal genotipe sahip olanlarda lökopeni yıllar sonra oluştuğunu ileri sürerler
- TPMT genotip ve fenotipini tespit eden 7 çalışmanın sadece bir tanesinde AZA veya 6-MP tedavisinden önce TPMT enzim aktivitesinin (fenotipinin) belirlenmesinin lökopeni sıklığını azaltmada etkili bir yaklaşım tarzı olduğunu ileri sürülmüştür

- 1.çalışma
  - 67 RA
  - 2.0-3.0 mg/kg AZA
  - TPMT genotipleri
    - *3A
    - *3C
    - *2
  - 67 hastanın 6 tanesi (%9) in vitro enzim aktivitesine göre heterozigot. Bu 6 hastanın tamamı *3A allele sahipti. Altı hastanın 5 tanesinde (ki tamamı intermediate enzim aktivitesine sahipti) tedavinin 1.ayında lökopeni nedeniyle ilaç kesildi. Bilinen herhangi bir mutasyonu olmayan (wild tip) ve normal enzim aktivitesine sahip olan hastalarda ortalama tedavi süresi 39 hafta (6-180 hafta) idi.

- 2.çalışma
  - AZA veya 6-MP tedavisi altında şiddetli miyelosupresyon gelişen (WBC <3000 /mm^3, PLT<100000) 41 CH
  - TPMT genotipleri
    - *2; *3A,*3B, *3C, *3D; *4; *5; *6; *7; *10
  - 41 hastanın 7 tanesi (%17) intermediate TPMT enzim aktivitesine, 4 tanesi (%10) düşük TPMT enzim aktivitesine sahip.
  - Dolayısıyla %27 (CH nedeniyle AZA tedavisi alan) hastada myelosupresyon meydana geldi;
    - <1.5ay sürede 2 mutant allele sahip 4 hastada
    - 1-18 ay arasında 1 mutant allele sahip hastalarda
    - 0.5-18 ay arasında normal genotipe sahip olanlarda
  - Çalışmanın sonucu: AZA ile tedavi edilen hastaların sürekli beyaz küre ile takibi…

- 3.çalışma
  - 100-200 mg/gün AZA veya 50-75 mg/gün 6-MP alan ve
  - Lökopeni gelişen 75 CH
  - 75 hastanın 6 tanesi (%8) TPMT mutant variant allel açısından heterozigot (hiçbir hasta TPMT mutant variant allel açısından homozigot değil)
  - 75 hastanın 7 tanesinde (%9) lökopeni gelişiyor
  - Bu 7 hastanın sadece 1 tanesi TPMT mutant variant allel açısından heterozigot, kalan 6 hasta normal TPMT enzim aktivitesine sahip ve mutant variant allele sahip değil
  - Bu 7 hastada lökopeni tedaviye başladıktan 1-16 ay sonra meydana geldi
  - Çalışmanın sonucu: AZA veya 6-MP ile tedavi edilen hastalarda TPMT'nin saptanması lökopeni epizodların saptanmasında faydalı değil…

- 4.çalışma
  - AZA ile tedavi edilen 535 İBH'da TPMT genotipi araştırıldı
  - TPMT variant allel gelişenlerle wild tip allele sahip olanlar karşılaştırıldığında
    - 1 veya daha fazla mutant varianta sahip olanlarda lökopeni gelişmesi açısından rölatif risk 1.5 (0.7-3.2)
  - Çalışmanın sonucu: AZA veya 6-MP ile tedavi edilen hastalarda TPMT'nin saptanması lökopeni epizodların saptanmasında faydalı değil…

- 5.çalışma
  - Kalp Tx sonrası AZA kullanılan 30 hasta
  - Heterozigot TPMT mutasyonu 4 hastada (%13)
    - TPMT *3C-2 ve TPMT *3A-A
  - AZA (2 mg/kg/gün) tedavisine başladıktan 21 gün bu 4 hastada düşük agranülositozis nedeniyle ilaç kesildi
  - TPMT mutasyonu görülmeyen hiçbir hastada agranülositozis nedeniyle ilaç kesilmedi
  - Wild tip TPMT genotipine sahip 9 hastada daha AZA kesildi;
    - Antitimosit globulin alımını takiben lökopeni veya trombositopeni gelişmesi nedeniyle (n=2)
    - Karaciğer disfonksiyonu nedeniyle (HBV veya HCV) (n=6)
    - Mycophenolate mofetil alımı nedeniyle (n=1)

- 5.çalışma devamı…
  - Böylece 9 hasta daha (%35) AZA'nin yan etkileri sonucu tedavisi dışında kalmış oldu (wild tipte)
  - Çalışmanın sonucu: AZA ile tedavi edilen hastalarda TPMT'nin saptanması ?..

- Diğer 2 çalışma
  - TPMT ölçümü lökopeninin önceden anlaşılmasını sağlamıyor…

- İlk çalışmanın bulguları doğrultusunda bazı klinisyenler İBH'lı hastalarda 6-MP veya AZA ile tedaviye başlamadan önce (tedavi esnasında oluşabilecek lökopeninin anlaşılabilmesi açısından) TPMT aktivitesinin (genotip veya fenotip) tespit edilmesini önermektedirler
- Normal TPMT aktivitesine sahip olanlar standart doz AZA (2-3 mg/kg/gün) veya 6-MP (1-1.5 mg/kg/gün) ile tedavi edilirler
- Halbuki intermediate TPMT aktivitesine sahip olanlarda AZA veya 6-MP dozları azaltılır (bazı çalışmalarda ilaç dozu %50 azaltılır)
- Düşük TPMT aktivitesine sahip olanlara (homozigot mutant allel) **(şiddetli lökopeni ve sepsis riski nedeniyle)** AZA veya 6-MP verilmemelidir

Bununla beraber bu öneriler halen tartışmalıdır…

- AZA veya 6-MP tedavisine cevap veren hastalar (vermeyenlere göre) daha yüksek 6-TG düzeylerine sahiptir
- Bir çalışmada 6-TG düzeyleri ile remisyon (CH'da) korele
- Bir diğer çalışmada >250pmol/8x10^8 (eritrositlerde) 6-TG konsantrasyonu = remisyon
- Bir başka çalışmada thiopurinlere cevap veren hastaların %65'inde eritrositlerdeki 6-TG konsantrasyonu >235 pmol/8x10^8 iken, cevap vermeyenlerin sadece %27'sinde bu miktarda 6-TG söz konusu idi

Bütün bunlara rağmen 6-TG düzeylerinin monitörizasyonu bugün için klinik kullanımda pratik değildir

7. Beyaz küre sayısına bakarak 6-MP veya AZA düzeylerinin titre edilmesi

önceleri kontrolsüz çalışmalarda lökopeninin etkili AZA veya 6-MP dozları ile korelasyon gösterdiği iddia edilmiştir…

ancak sonraları yapılan prospektif çalışmalarda bu durum doğrulanamamıştır…

(lökopeni ile remisyon arasında ve de 6-TG düzeyleri ile BK sayısı arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir)

- Bir diğer kritik nokta bu işlem esnasında hangi sıklıkta lökopeni ile karşılaşılacağıdır
- Diğer hastalıklardan bilindiği gibi lökopeni = enfeksiyon riskinde ↑
- Benzer şekilde İBH'da lökopeninin ortaya çıkması enfeksiyon riskini arttırır
- Bir çalışmada nötropenik ve nonnötropenik hastalar arasında relaps açısından fark bulunmazken, nötropenik 4 hastada hayatı tehdit eden şiddetli enfeksiyonlar görülmüş
- Bir başka çalışmada AZA'nin neden olduğu lökopenide lethalite riski bulunmuş

Sonuç olarak lökopeni ile takip önerilmemektedir…

Önerilen Tedavi Stratejisi

- AZA veya 6-MP düşük dozlarda başlanarak hedef doza ulaşılıncaya kadar (AZA 2.0-3.0 mg/kg ve 6-MP 1.0-1.5 mg/kg) her 2-4 haftada 25 mg arttırılır **(bu görüş atraktif gibi duruyor)**
- Bununla beraber hastaların ancak %50'si max. dozu kaldırabilir (tolere edebilir)
- Bu yaklaşımda max. doza ulaşmak için uzun süreye ihtiyaç vardır, klinik cevap ta gecikir
- İlaçlara karşı entolerans daha az görülür (entolerans doza bağımlı olabilir…)
- Eğer lökopeni olursa ilaç kesilir veya doz azaltılır (kısa süreli lökopenik kalma devamlı lökopenik kalmaya tercih edilir…)

Önerilen Tedavi Stratejisi -2-

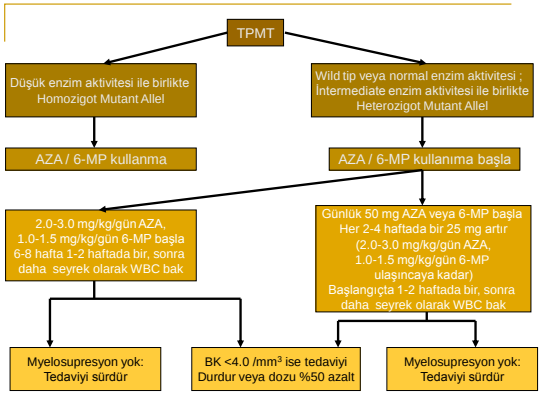
- Bununla beraber yazar daha hızlı klinik cevap oluşturmak için hedef dozda AZA veya 6-MP başlanmasını önermekte
- Çeşitli klinik çalışmalar bu metodun hastalar tarafından iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır
- Diğer yandan düşük dozda başlamak maliyeti de indirekt olarak artırmaktadır
- Son veriler ışığında 6-TG ölçümleri önerilmemektedir

Önerilen Tedavi Stratejisi -3-

- Bazen bu ilaçların kullanımı ile ilgili yeterli deneyimi olmayan (yan etkilerinden korkma veya etkili dozun miktarını bilememe gibi) hekimler için bu metabolitin ölçümü yol gösterici olabilir

(Ancak yazar bu görüşü önermiyor…Ayrıca bu tedavi ile hasta ve hekim kendini yanlış/yalancı/ gereksiz güvende hissedebilir "false sense of security"

- Bununla beraber 6-TG düzeyleri şu durumlarda ölçülebilir
  1. Hastanın 6-MP veya AZA'ne olan uyumunu değerlendirmek için "no detectable 6-TG suggests noncompliance"
  2. Kısa barsak sendr. ve malabsorpsiyon durumlarında

Önerilen Tedavi Stratejisi -4-

- TPMT genotip veya TPMT enzim aktivitesinin belirlenmesi bir grup hastada faydalıdır : TPMT allelleri için homozigot olanlar (toplumda 300 de 1 görülür)
- Bu hastalarda TPMT durumunun bilinmesi olası yan etkileri önler (standart dozlarla ortaya çıkan myelosupresyonu)
- Bununla beraber hala hangi hastaların TPMT için homozigot olduğu ve hangilerinde myelosupresyon gelişeceğini önceden kestirmek mümkün değildir
- Yazar pahalı olmasına rağmen bu yöntemi öneriyor (TPMT eksikliği için homozigot olanlarda kemik iliği supresyonun ortaya çıkması için bu testin pozitif prediktif değeri %100)