

İBH Hastamı Thiopurinlerle Nasıl Tedavi Edebilirim?

Prof. Dr. Ömer Şentürk

İBH Okulu 2018, İstanbul

Öğrenme Hedefleri

1. Thiopurinleri İBH'lı hangi hastalarda kullanalım?
2. Thiopurin kullanmaya başlamadan önce yapmam gereken ne var?
3. Thiopurin metabolizmasında neleri bilmeliyim?
4. Tedaviye başladığım hastayı ne ile ve nasıl takip etmeliyim?
5. Tedavi stratejileri
6. Thiopurinlerin yan etkileri ve bunların yönetimi
7. Thiopurinleri kimlere vermemeliyim?
8. Thiopurinleri ne kadar süreyle kullanmalıyım?
9. Bu ilaçlarla ilgili SON SÖZ

İBH Tedavisinde Sık Yapılan Yanlışlar

- İBS komponenti tedavi etmek
- 5-ASA ile yeterli tedavi yapmamak
- Steroidle aşırı tedavi etmek
- **Antimetabolitlerin kullanımında yapılan hatalar**
- İFX yanlış kullanmak
- Basamak tedavisini yanlış uygulamak
- Obstruksiyonla seyreden CH tanısını atlamak, toksik koliti tanımamak
- Endoskopik kanser surveylansını yeterli yapmamak
- Venöz tromboemboli için yetersiz antikoagülan tedavi
- Tedavide yanlış hedefler seçmek

Şiddetli Hastalık Seyri İçin Risk Faktörleri: Ülseratif Kolit

Ülseratif Kolit

- Erken yaşta tanı alma (<40)
- Erken dönemde KS tedavisi
- Yaygın tutulum
- Tanı anında hospitalizasyon
- İnflamatuvar belirteçlerin yüksekliği
 - CRP, ESR, FK
- Düşük serum albümini

Payrin-Biroulet L, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016

AZA Endikasyonları: ÜK

5-ASA ile yeterli/uygun dozda tedavi edilen ÜK;

1. **Steroid bağımlı** ÜK hastalarında *remisyon idamesi*
2. Steroid ihtiyacı gösteren **erken relapslı** ÜK hastalarında *remisyon idamesi*
3. Steroid ihtiyacı gösteren **sık relapslı** ÜK hastalarında *remisyon idamesi*
4. Siklosporin, tacrolimus veya İV steroid ile sağlanan remisyon sonrası *idame tedavide*
5. Akut veya kronik refrakter **poşit**

AZA Endikasyonları: ÜK

5-ASA ile yeterli/uygun dozda tedavi edilen ÜK;

1. **Steroid bağımlı** ÜK hastalarında *remisyon idamesi*
2. Steroid ihtiyacı gösteren **erken relapslı** ÜK hastalarında *remisyon idamesi*
3. Steroid ihtiyacı gösteren **sık relapslı** ÜK hastalarında *remisyon idamesi*
4. Siklosporin, tacrolimus veya İV steroid ile sağlanan remisyon sonrası *idame tedavide*
5. Akut veya kronik refrakter **poşit**

Remisyon indüksiyonunda KULLANILMAZ

Thiopurin Metabolizması

- **TPMT**, tiopurin metabolizmasının düzenlenmesinde esas enzimdir
- TPMT için beyaz ırkın;
 - %0.3 çok az veya hiç aktivite yok
 - %12.4 orta derecede aktivite var
 - %87.3 normal aktiviteye sahip

Goel RM, et al. 2015

Thiopurin S-Metiltransferaz

- TPMT fenotip tayini (**enzim ölçülmesi**) **GENOTİP** tayinine tercih edilir
- **Düşük TPMT aktivitesi** TGN düzeyinin artmasına, bu da daha fazla **miyelotoksisiteye** (lökopeniye) yol açar
- Düşük TPMT aktivitesi olanlara tiopurin verilmemelidir
- **Yüksek TPMT aktivitesi** (eritrositlerde >14 U/mL) TGN'den ziyade daha fazla MMP oluşturur, bu olgularda tedavi etkinliği düşüktür
- Daha fazla MMP oluştuğu için → **Hepatotoksisite**

Goel RM, et al. 2015

Thiopurin S-Metiltransferaz

- TPMT polimorfizmi (önemli olmakla beraber) tüm tiopurin toksisitesinin sadece %10'undan sorumludur
- Lökopeni gelişen tüm hastaların %50-75'i normal TPMT'ye sahiptir
- TGN düzeylerinin ölçülmesi tiopurin metabolizmasını etkileyen epigenetik ve genetik faktörlerin belirlenmesini sağlarken, birlikte MeMP ölçülmesi terapötik ilaç takibini sağlar

Colombel JF, et al. 2000

Thiopurin Metabolizması

- Tedaviye başladıktan 4-6 hafta sonra (steady state) eritrositlerde TGN ve MeMP ölçülmesi klinik olarak faydalıdır
- TGN **235-450** pmol/8×10⁸ RBCs iyi bir klinik cevapla uyumludur
- TGN düzeyleri ile klinik cevap ve endoskopik düzelleme arasında pozitif bir ilişki vardır
- TGN düzeyine göre en uygun dozu belirleme hastalığın kontrol altına alınmasını %90 sağlarken, TGN bakılmaksızın verilenlerde bu oran %33

Moreua AC, et al. 2014; Angelberger S, et al. 2013; Smith M, et al. 2013

MCV ve Lenfopeni: TGN>235 Öngörebilir mi?

- Hematolojik belirteçler tiopurinler için tedavi etkinliğini yansıtan belirteçler olabilir mi?
 - Lökopeni (lenfopeni)
 - MCV (>101 fL)

	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
Makrositoz	35	96	92	53
Lenfopeni	50	70	67	54

Heerasing et al, Intern Med J 2015

Hipermetilasyon

- ✓ MMP/TGN >11 = **hipermetilasyon**
- ✓ Thiopurinlerle tedavi edilen İBH ~%15-20'sinde görülür
- ✓ Subterapotik TGN varlığını ve tedaviye iyi cevap verilmeyeceğini yansıtır
- ✓ MeMP >**5700** pmol/8×10⁸ RBCs → hepatotoksisite riski ↑

Gisbert JP, et al. 2006

Hipermetilasyon

- ✓ Allopurinol (LDTA) tiopurinlerin TUA dönüşümünü engelleyen bir XO inhibitörüdür
- ✓ Düşük doz **tiopurinle + allopurinol** kombinasyonu **hepatotoksisite** veya **subterapotik TGN** nedeniyle tedavi başarısızlığı olanlarda **hipermetilasyonu düzeltir**
- ✓ Tiopurinler, LDTA (100mg) ile kombine edildiğinde standart monoterapiye göre ilaç dozları %25-50 azaltılır
- ✓ LDTA güvenli bir ilaçtır, rash ve GI semptomlar oluşturabilir

Gisbert JP, et al. 2006

Thioguanin Nükleotidleri ve Kan Testlerini Ne Zaman Yapalım?

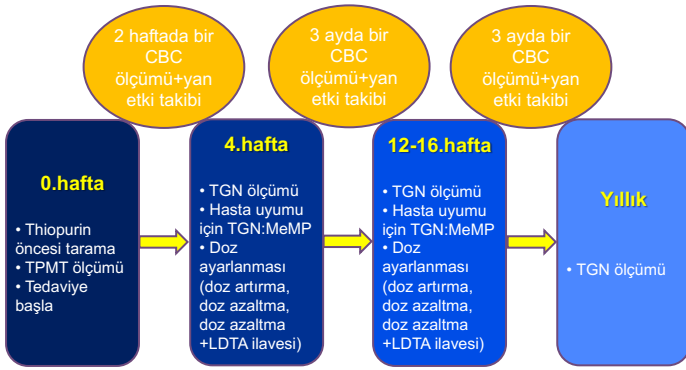
0.hafta

- Thiopurin öncesi tarama
- TPMT ölçümü
- Tedaviye başla

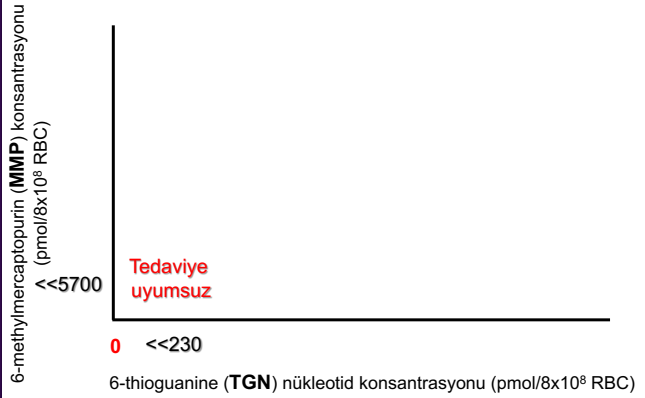
TPMT aktivitesi

- Normal → MP 1-1.5 mg/kg/gün, AZA 2-2.5 mg/kg/gün
- Orta → MP 0.5-0.75 mg/kg/gün, AZA 1-1.25 mg/kg/gün
- Düşük veya yok → MP 0.1 mg/kg/gün, AZA 0.2 mg/kg/gün

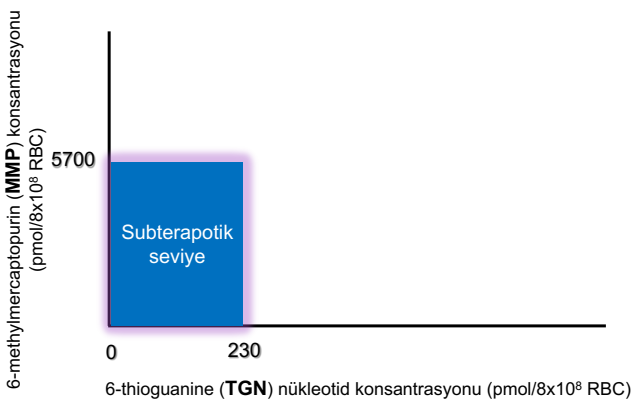
Thioguanin Nükleotidleri ve Kan Testlerini Ne Zaman Yapalım?



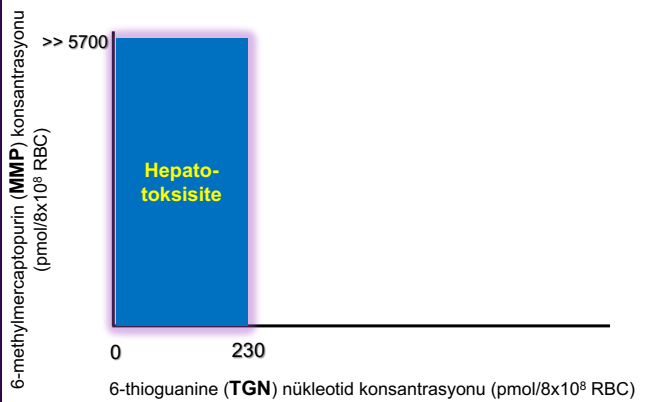
Terapotik Metabolitlerle Takip



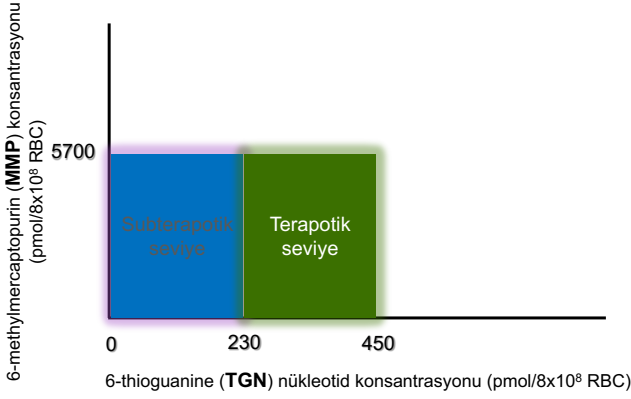
Terapotik Metabolitlerle Takip



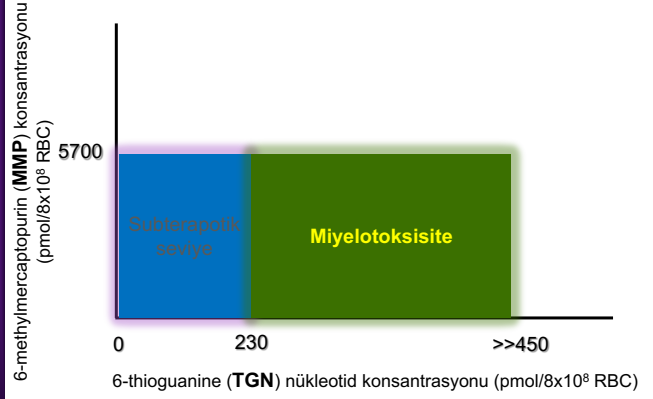
Terapotik Metabolitlerle Takip



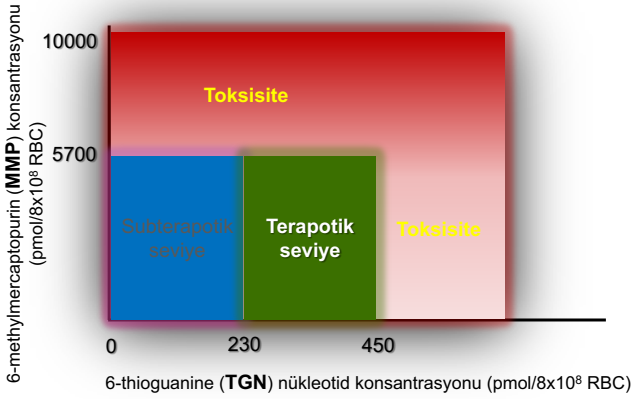
Terapotik Metabolitlerle Takip



Terapotik Metabolitlerle Takip



Terapotik Metabolitlerle Takip



Potansiyel Tedavi Stratejileri-1-

1. Düşük dozda 6-MP/AZA kullanılması
2. Düşük dozlarda 6-MP/AZA başlanması ve hedef doza ulaşıncaya kadar dozun artırılması
3. Direkt olarak tam dozda başlanması
4. Direkt olarak tam dozda başlanması ve sonrasında 6-TG düzeylerine bakarak dozun titre edilmesi

Potansiyel Tedavi Stratejileri-2-

5. Düşük dozda başlanması ve 6-TG düzeylerine göre dozun titre edilmesi
6. İn vitro TPMT enzim aktivitesinin değerlendirilerek (veya TPMT genotipinin bakılması sonrası) tedavinin planlanması
7. Beyaz küre sayısına bakarak 6-MP/AZA düzeylerinin titre edilmesi

AZA: Yan Etkiler

Kısa süreli yan etkiler

Gastrointestinal yan etkiler-bulantı

- ✓ İlacı alma zamanının değiştirilmesi (sabah almak yerine günün ilerleyen saatlerinde veya gece almak), tok karına almak
- ✓ AZA yerine MP vermek
- ✓ Tedaviye düşük dozda başlayıp tedrici olarak dozu artırmak
- ✓ Allopurinola geçiş yapmak, antiemetik ilave etmek
- ✓ Bulantı ile birlikte ateş, myalji veya artralji olması → hipersensitivite reaksiyonu

AZA: Yan Etkiler

Kısa süreli yan etkiler

Hipersensitivite

- İmmunolojik mediatörlerin aracılık ettiği idiyosenkratik tablo
- İlaça başladıktan sonra haftalar içerisinde ortaya çıkar
- Semptomlar enfeksiyon veya altta yatan hastalıkla karışabileceği için az tanınır (tanısı az konur), sıklığı bilinmiyor
- Ateş, miyalji, artralji ve bulantı en sık görülen belirtilerdir

AZA: Yan Etkiler

Kısa süreli yan etkiler

Hipersensitivite

- Nadiren hepatit, interstisyel nefrit ve renal yetmezlik görülebilir
- Şiddetli olgularda hipotansiyon ve şok gelişir
- Makulopapüler döküntüler (rash) ortaya çıkabilir
- Pnömonitis (AZA kullanan renal Tx'da)
- Pankreatit (AZA kullanan CH'da)

AZA: Yan Etkiler

Kısa süreli yan etkiler

Hipersensitivite

- Tanıyı doğrulamak için "rechallenge" testi özellikle konvansiyonel dozlarda çok şiddetli semptomlar oluşturabilir
- Bu test hastane ortamında ve düşük dozlarda yapılmalıdır
- AZA kullanımı sonrası gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının %60'ında MP güvenli olarak alınabilir (sensitivity is directed against the imidazole rather than the thiopurine moiety of the azathioprine molecule)

AZA: Yan Etkiler

Kısa süreli yan etkiler

Pankreatit

- AZA hemen kesilmeli
- MP geçilmesinde tekrarlayan pankreatit riski yüksek
- AZA ve MP yerine Tioguanine 20-40mg dozunda verilebilir (12 aylık klinik remisyon oranı %79)

AZA: Yan Etkiler

Orta süreli yan etkiler

Miyelotoksisite

- Düşük TPMT aktivitesi durumunda görülür
- Kemik iliği supresyonu sıklıkla nötropeni olarak görülür
- %5-30 oranında görülür
- Allopurinol ilavesi ve doz azaltılması yapılabilir
- Tablo'da özetlendi

Tam Kan Sayımına (CBC) Göre Hasta Yönetimi

Kan sayımı	Thiopurin tedavisinde yapılacak değişiklik
WBC 2.500-3.500 (hafif)	Metabolitlere bak, takip et veya ilaç dozunu azalt
WBC 1.500-2.500 (orta)	1 hafta süreyle ilacı bırak , sonra düşük dozda ilaca başla ve haftalık CBC takibine göre hastayı takip et
WBC <1.500 (şiddetli)	Tedaviyi durdur
Lenfopeni 500-1.500 (hafif-orta)	Metabolitlere bak, hastayı takip et
Lenfopeni <500 (şiddetli)	Dozu azalt
Nötropeni 1.000-1.500 (hafif)	Metabolitlere bak, hastayı takip et
Nötropeni <1.000 (şiddetli)	Tedaviyi durdur , ateş varsa G-CSF vermeyi düşün
Trombositopeni <150.000	Takip et, devam ederse nodüler rejeneratif hiperplazi?
Anemi	Metabolitlere bak, nütrisyonal eksikliği veya kronik hastalık anemisini dışla, akut ise eritrosit aplazi dışla

AZA: Yan Etkiler

Orta süreli yan etkiler

Enfeksiyona yatkınlık

- Nötropeni olmadan da AZA enfeksiyona yatkınlık oluşturabilir
- Diğer İS ilaçları da alan organ Tx hastalarda daha sık
- AZA alan İBH hastalarında Varicella zoster virus (VZV) enfeksiyonu sık
- Genellikle benign ve kendini sınırlar

AZA: Yan Etkiler

Orta süreli yan etkiler

Enfeksiyona yatkınlık

- AZA alan hastalarda VZV tedavisi:
 - ✓ AZA geçici olarak kesilir
 - ✓ Oral antiviral (aciclovir, valaciclovir veya famciclovir) verilir
 - ✓ Yaygın (dissemine) veya oftalmik VZV'da İV antiviral tedavi

AZA: Yan Etkiler

Orta süreli yan etkiler

Hepatotoksisite

- Hafif KCFT bozukluğu nadir değil, klinik sorun oluşturmaz
- Şiddetli hepatotoksisite nadir
- Kc hasarı 2 şekilde görülür:
 1. Akut idiyosenkratik ilaca bağlı kc hasarı (DILI)
 - a. Kolestatik
 - b. Hepatoselüler
 2. Nodüler rejeneratif hiperplazi

AZA: Yan Etkiler

Orta süreli yan etkiler

Hepatotoksisite

- Tedavi:
 1. Kc testlerinde hafif bozulma nadir değil, tedavi değişikliği gerektirmez
 2. AZA tedavisinin herhangi bir aşamasında ciddi karaciğer hasarının çeşitli şekilleri daha nadir görülebilir
 3. Herhangi bir kc lab anormalliğinin saptanması, daha detaylı değerlendirme ve testlerin yakın takibini gerektirir. Anormalliği devam eden hastalarda doz azaltılması veya ilacın durdurulması gerekebilir

AZA: Yan Etkiler

Uzun süreli yan etkiler

Karsinogenezis

- Thiopurinler: Kemoterapotik & Karsinogenetik
- Lenfoproliferatif hastalıklar (lenfoma)
- Cilt (non-melanom deri kanseri)

Thiopurin (AZA/MP): Kontrendikasyonları

MUTLAK

- İlaça karşı aşırı duyarlılığı olanlar
- TPMT homozigot eksikliği olanlar (1/300)
- Şiddetli enfeksiyon
- Şiddetli karaciğer bozukluğu
- Şiddetli kemik iliği yetersizliği
- Pankreatit
- Canlı aşılar
- Gebelik ve laktasyon?
- EBV serolojisi negatif genç erkek hasta?

Thiopurin (AZA/MP): Kontrendikasyonları

GÖRECELİ

- Birlikte LDTA kullanılması (normal kiloya göre alması gereken dozun %25 azaltılması ve CBC ile yakın takip)
- Böbrek bozukluğu
- Viral hepatit
- HIV enfeksiyonu
- Premalign durumlar
- İlaç etkileşimleri
 - Trimetoprim-sülfametaksazol
 - ACE inhibitörleri
 - 5-ASA (kısmi olarak TPMT inhibisyonu yapar)

Thiopurinleri Ne Kadar Süreyle Kullanalım?

- AZA kesmeli miyim? Ne zaman?
- Hastalığın genetik ve kronikliği dikkate alındığında sadece 2 nedenle kesilebilir:
 1. Etkisinin zamanla kaybolması
 2. Faydasından daha fazla zararlarının ortaya çıkması

...in the extensive data available from registries as TREAT* and other recent safety studies, **AZA is not associated with increased mortality** as an independent factor, and there is no increase in mortality.

Lichtenstein GR, et al. 2006; Lewis JD, et al. 2008; Toruner M, et al. 2008; Gomollón F, et al. 2008

Thiopurinleri Ne Kadar Süreyle Kullanalım?

- Uygun endikasyonda tek başına kullanıldığında, remisyonu sürdürdüğü sürece AZA tedavisi sürdürülmelidir (bu süre yıllar sürse de-ciddi yan etkiler ortaya çıkmadıkça-)
- AZA ile remisyonu sürdürülen bir İBH hastasında ilacın kesilmesi **İBH TEDAVİSİNDE YAPILAN HATALARDAN BİRİDİR!...**

"No safe number of years has been determined after which thiopurins can be withdrawn without risk of relapse...", and "azathioprine works when you take it (and you take it enough amount of it), so do not stop AZA (and give it soon)"

Sachar DB. 2003

Tiopurine Yanıt Farklılığı

- Thiopurin kullanan hastalarda hem etkileri ve hem de yan etkileri açısından belirgin farklılıklar vardır
- Bu durum;
 - Absorbe edilen ilaç miktarındaki farklılığa
 - İdiosenkratik reaksiyonlara
 - İlaç-ilaç etkileşimlerine
 - Komorbid hastalıklara
 - Tiopurin enzim metabolizmasındaki polimorfik farklılıklara bağlıdır

ÖZET

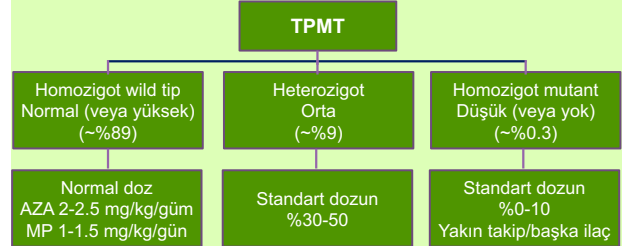
Tedaviye başlamadan önce

1. Hastanın tedaviye uygunluğunu ve potansiyel kontrendikasyonları değerlendir
2. Hastayı başlayacağı tedavi ile ilgili olarak bilgilendir ve onam formu doldur
3. Hastanın bağışıklık sistemini değerlendir
4. Rutin kan testlerini ve akciğer grafisini çekerek değerlendir



ÖZET

TPMT fenotipik/genotipik değerlendirme



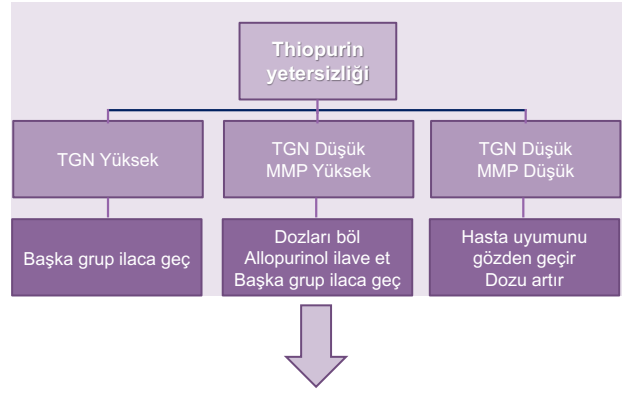
ÖZET

Tedaviye sürdürülürken

1. Rutin kan testleri (CBC, KCFT, pankreatik amilaz)
2. AZA entoleran hastada MP, MP entoleran hastada TG kullan
3. En az 4 ay kullandıktan sonra tedaviye cevapsızlık, kan testlerinde anormallik veya diğer yan etkilerin yönetimi için TGN ve MMP düzeylerine bak



ÖZET



ÖZET

Tedavinin kesilmesi

1. Şiddetli yan etkiler
2. Klinik, biyokimyasal ve endoskopik olarak 5 yıldan fazla remisyonda ise ???
3. TNF ile birlikte (kombo tedavi) 2 yıldan fazladır devam ediyorsa