

Toxické účinky azathioprinu

MUDr. Ridzoň Petr

neurologická klinika FTN a 3. LF UK Praha

Azathioprin - metabolismus

- Azathioprin je imidazolový derivát 6-merkaptopurinu (6-MP). In vivo se štěpí na 6-MP a methylnitroimidazolovou část. 6-MP snadno prostupuje buněčnými membránami a nitrobuněčně se přeměňuje na několik purinových thioanalogů.
- Azathioprin **ovlivňuje imunologické reakce a růst nádorů**. Přesný mechanismus imunosupresivního účinku není znám. Předpokládají se tyto mechanismy: působení 6-MP jako purinového antimetabolitu; možná blokáda -SH skupin alkylací; inhibice mnoha cest biosyntézy nukleové kyseliny (zabránění proliferace a činnosti imunokompetentních buněk); poškození DNA prostřednictvím včleňování purinových thioanalogů.
- Vylučování: 50% podané dávky se během 24 hodin vyloučí močí, z toho přibližně 10% v nezměněné podobě; 12,6% dávky se vyloučí během 48 hodin stolicí.
- Pacienti s dědičně nízkou nebo žádnou aktivitou *thiopurinmethyltransferasy* (**TPMT**) mají vyšší riziko vzniku závažné toxicity azathioprinem v obvyklých dávkách.

Azathioprin - indikace, použití

- **doplněk k imunosupresivním látkám**, které tvoří hlavní část léčby (**základ imunosuprese**).
V kombinaci s jinými imunosupresivními látkami k **prevenci rejekce** alogenních transplantátů ledvin, jater, srdce, plic, slinivky.
Jako imunosupresivní antimetabolit, buď samostatně, nebo častěji v kombinaci s jinými látkami (obvykle kortikosteroidy).
- Léčebný účinek může být zřejmý až po několika týdnech
- Samostatně nebo v kombinaci s kortikosteroidy, případně jinými léčivými u pacientů, kteří nesnášejí steroidy nebo jejichž reakce na léčbu je neadekvátní i přes léčbu vysokými dávkami steroidů:
- **DG: (interní, revmatologické, hematologické)**
- těžká aktivní **revmatoidní artritida**, těžká nebo středně těžká zánětlivá onemocnění střev (**Crohnova choroba** nebo **ulcerózní kolitida**); systémový **lupus erythematodes**; **dermatomyozitida** a **polymyozitida**; **autoimunitní chronická aktivní hepatitida**; **polyarteriitis nodosa**; **autoimunitní hemolytická anémie**; **chronická refrakterní idiopatická trombocytopenická purpura**.
- **Neurologické DG: myastenia gravis**, autoimunitní neuropatie- **CIDP** (včetně MADSAM), **MMN** (?)

Rizika- kontroly

- kontrolovat krevní obraz (včetně trombocytů) první 2-4 týdny, v dalším průběhu léčby minimálně jednou za tři měsíce.
- opatrnost je nutná u pacientů s vrozeným deficitem enzymu thiopurinmetyltransferázy (TPMT). U těchto pacientů může dojít k potenciaci myelosupresivního efektu azathioprinu, což se může projevit vývojem rychlého útlumu kostní dřeně. Ze stejných důvodů není vhodné současné podávání s léky, které inhibují TPMT, jako jsou olsalazin, mesalazin, sulfasalazin.
- u těchto pacientů se redukuje dávka (nízká aktivita TPMT), nebo nenasazuje, (nulová aktivita)

Nežádoucí účinky

- **Nejčastěji:**

- útlum kostní dřeně, leukopenie, trombocytopenie,
- nauzea, nechutenství, zvracení,
- zvýšená náchylnost k infekcím.

- **Méně časté:**

- anemie
- pankreatitida, cholestáza, zhoršení funkčních jaterních testů, reakce přecitlivělosti.
- riziko těžkých nebo atypických infekcí virem varicella zoster a jinými inf.agens; vzácně rozvoj progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) způsobené JC virem.
- riziko rozvoje lymfomů a dalších malignit (především na kůži) a syndromu aktivovaných makrofágů (MAS).

Interakce

- při podávání inhibitorů xantinoxidázy (alopurinol, oxipurinol, thiopurinol) nutné redukovat dávky azathioprinu na čtvrtinu původní dávky
- aminosalicylátové deriváty (olsalazin, mesalazin nebo sulfasalazin) inhibují TPMT, při současném podání je nutné zvážit nižší dávky azathioprinu. Azathioprin může oslabovat antikoagulační působení warfarinu, může potencovat účinek neuromuskulární blokády způsobený depolarizujícími látkami, jako je sukcinylcholin, a snižovat blokádu způsobenou nedepolarizujícími látkami typu tubokurarinu.
- zvláštní pozornost vyžaduje současné podávání léků s myelosupresivním účinkem nebo látek zvyšujících riziko myelosuprese (např. inhibitory ACE, ribavirin, cimetidin, indometacin).
- nesmějí být podávány živé vakcíny

Dávkování

- **Transplantace:** 1. den až 5 mg/kg perorálně nebo intravenózně, udržovací dávka je **1-4 mg/kg/den**.
Ostatní indikace: obvykle **1-3 mg kg/den**.
- u starších pacientů a u pacientů s poškozením jater nebo ledvin se doporučuje používat dávky na dolní hranici normálního rozmezí.
- u nízké aktivity TPMT redukce dávky na dolní hr. doporučení

Toxické účinky azathioprinu

Vedlejší efekty

- útlum kostní dřeně
- hepatotoxicita - elevace jaterních testů

Toxicita

v závislosti na dávce a metabolismu

- zřejmě cestou zabudování 6-thioguanine nucleotidu (6-TGNs) do DNA
- zvýšená u deficitu thiopurine methyltransferase (TPMT deficiency)
- pancytopenie

Hypersenzitivita

- zvracení
- kožní reakce
- pankreatitis
- hepatitis
- průjem
- artralgie
- myalgie, slabost
- horečka
- seps

Hypersenzitivita k podání azathioprinu

- kolem 100 reportů v literatuře
- převážně jde o rush/exantém
- výjimečně obraz sepse ^(1.2) nebo
- svalové slabosti ⁽³⁾

1/ James A. et al. Azathioprine hypersensitivity presenting as septic shock with encephalopathy. BMJ Case Rep. 2013 Mar 18;2013.

2/ Fields CL. Hypersensitivity reaction to azathioprine. South Med J. 1998 May;91(5):471-4.

3/ Grassia R et al. Severe muscular weakness as an isolated symptom of azathioprine hypersensitivity. Inflamm Bowel Dis 2011;17

Kazuistika

- VB, muž, 1958, 102 kg
- **OA:** těžká spánková apnoe, v noci užívá BiPAP, žaludeční dyspepsie, hypercholesterolemie, hypertenzní nemoc
- Alergie: negativní
- Léky: Vasocardin, Piramil, Helicid, Godasal, Atorvastatin 20 mg
- **NO:** léčen od r. 2009 pro chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatii **(CIDP) s akutním začátkem a přechodem do chronické klasické formy**
- v r. 2013 zjištěna paraproteinemie IgG K 5g/l v.s. sekund. typu - neodpovídá MGUS či plasmocytomu – dále stabilní
- Protilátky proti gangliosidům negat (2009 a 2013), v likvoru proteinocytologická disociace (bílk 728, mono 3, poly 0, albumin 492, albumin index 11,3)
- 2013-2018 stabilní ale dále mírné horšení, nasazen gabapentin, Th prednisonem

terapie 1. fáze

- r.2009 Prednison 60 mg s klesáním na 20 mg denně- bez efektu
- Solu Medrol 5x1 g bez efektu
- Plasmafereza 5x s mírným zlepšením, v r. 2011, dále v r. 2013- bez efektu
- v r. 2017 aplikován IVIg 2,0 g / kg v rámci studie- bez efektu
- nabrána aktivita TPMT nízká (IKEM 7/18), dle doporučení IKEM počín. dávka je 1-1,5 mg / kg/den. Dávka, indikace konzultována na hematologii - dávka je možná, není kontraindikace k aplikaci azathioprimu (Imasup)
- 16.10.2018 předepsán Imasup (**azathioprim**) v dávce 100 mg/den , s zač. 50 mg, začal brát asi až po týdnu
- 7.11.2018 týden **febrilní stav**, u PL pro susp. infekci močových cest nasazen Klacid, Algifen gtt. Posl. 4 dny febrilie až 40°C.
- dva dny **zhoršení hybnosti, ztráta chůze**
- Přijat jako **zhoršení CIDP při infektu**, (CRP 244, Leu 10,6. ery 4,5, HB 135, trombo 117, AST, Alt (N), GMT 2,4)
- po 5 dnech ATB Th pokles CRP na 11, nicméně pacient zhoršen, zaintubován a přeložen na ARO k plasmafereze (5x). **Vysazeny p.o. léky.**
- **EMG s výraznou progresí.**
- Pobyt na ARO 10 dnů, zlepšen, extubován, na JIP neurologie pobyt 3 týdny, dále 5 týdnů na RHB, dále v RU Kladruby zlepšen do téměř původního stavu (do konce 3/19)- schopen chůze o fr. holích, dimise
- Uzavřeno jako **exacerbace CIDP při febrilním infektu**

terapie 2. fáze

- po návratu z RU si nasadil **azathioprin**
- od 22.3.2019 **febrilie**, progredující **slabost** DK do těžké **kvadruparézy**. (CRP 40, leu 11,9, AST 1,0, ALT 1,1, GMT 2,4)
- kryt ciprofloxacinem, dále cefotaximem, ale kultivace moči negativní, RTG hrudníku negat. kultivačně neprokázáno inf.- agens
- **EMG** s výraznou progresí polyneuropatické léze, ztráta stimulovatelnosti na DK
- provedena **plazmaferéza**, minimální efekt.
- vysloveno **podezření na toxický efekt azathioprinu**, vysazen
- velmi pozvolna zlepšen, rehabilitován. Hospitalizace na JIP 16 dnů, dále 6 týdnů na RHB a pak měsíc RU.
- Pacient zlepšen, chodí samostatně s fr. holemi.
- Ponechán na Prednisonu 20 mg/den, gabapentin 3*300 mg
- nález uzavřen jako **hypersenzitivita/toxický efekt azathioprinu**.

Diskuse a závěr

- azathioprin je široce užívané a relativně bezpečné imunosupresivum
- jsou známe jeho NU- útlum kostní dřeně
- málo známé jsou závažnější NU- **hypersenzitivita**
- hypersenzitivita k azathioprinu může být velice závažná, má řadu projevů- od kožních po systémové, probíhající pod obrazem **sepsy**.

