

Využití monitorace thiopurinových metabolitů u dětských pacientů s Crohnovou chorobou na kombinované terapii.

Pospíšilová K.¹, Šířoká J.², Karásková E.³, Hradský O.¹, Lerchová T.¹, Zárubová K.¹, Čopová I.¹, Gonsorčíková L.¹, Véghová Velgáňová M.³, Francová I.⁴, Urbánek L.², Geryk M.³, Mihál V.³, Bronský J.¹

1- Pediatrická klinika 2.LF UK a FNM, Praha,

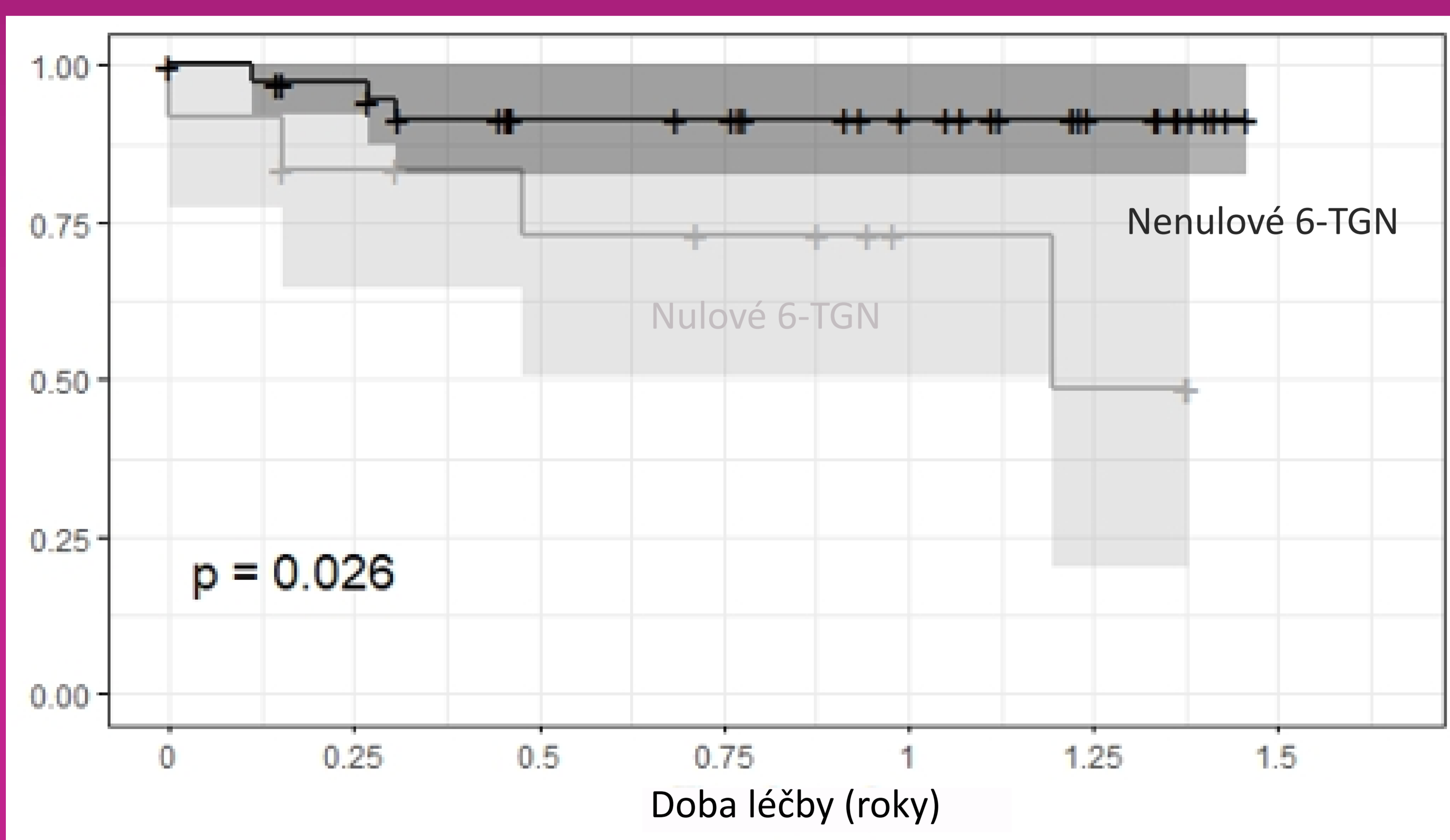
2- Laboratoř růstových regulátorů Univerzity Palackého v Olomouci a AV ČR, Olomouc

3 - Dětská klinika Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

ÚVOD: Thiopuriny (azathioprin - AZA) patří mezi nejčastěji užívaná imunosupresiva v terapii nespecifických střevních zánětů u dětí. V případě indikace biologické léčby se AZA často ponechává v kombinaci. Současné užívání thiopurinů v případě léčby infliximabem (IFX, anti-TNF preparát biologické léčby) je považováno za více účinné než IFX v monoterapii, rizikem je ale čtenější výskyt nežádoucích účinků.

CÍLE: Primárním cílem studie bylo zhodnocení vztahu mezi koncentrací metabolitů AZA v erythrocytech a sérovou koncentrací IFX před podáním další dávky (tzv. „trough levels“) a tvorbou protilátek proti IFX. Vedlejšími cíli poté bylo zhodnocení vztahu mezi metabolity AZA a klinickými i laboratorními známkami aktivity onemocnění.

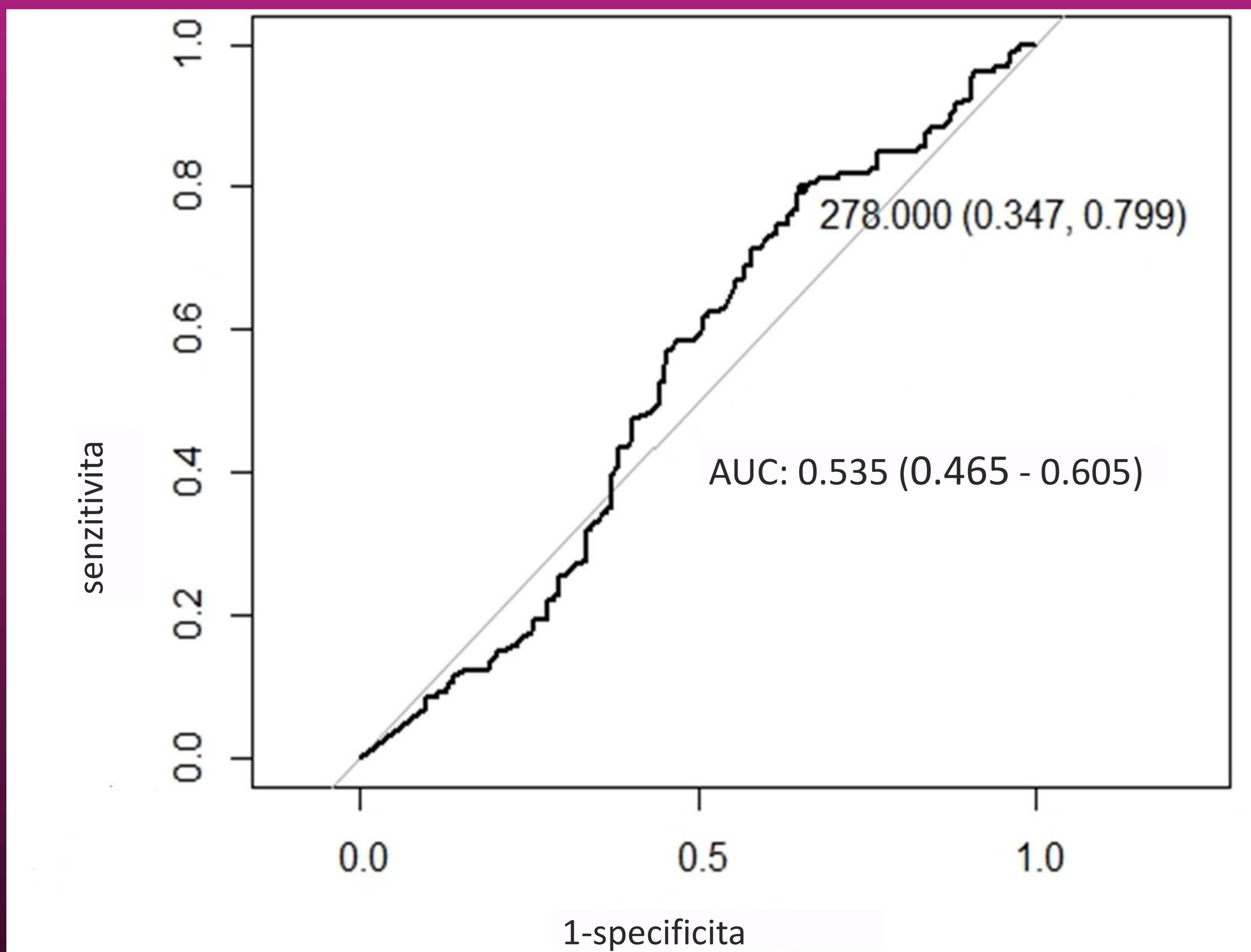
OBRÁZEK 1: Pravděpodobnost ztráty odpovědi k léčbě



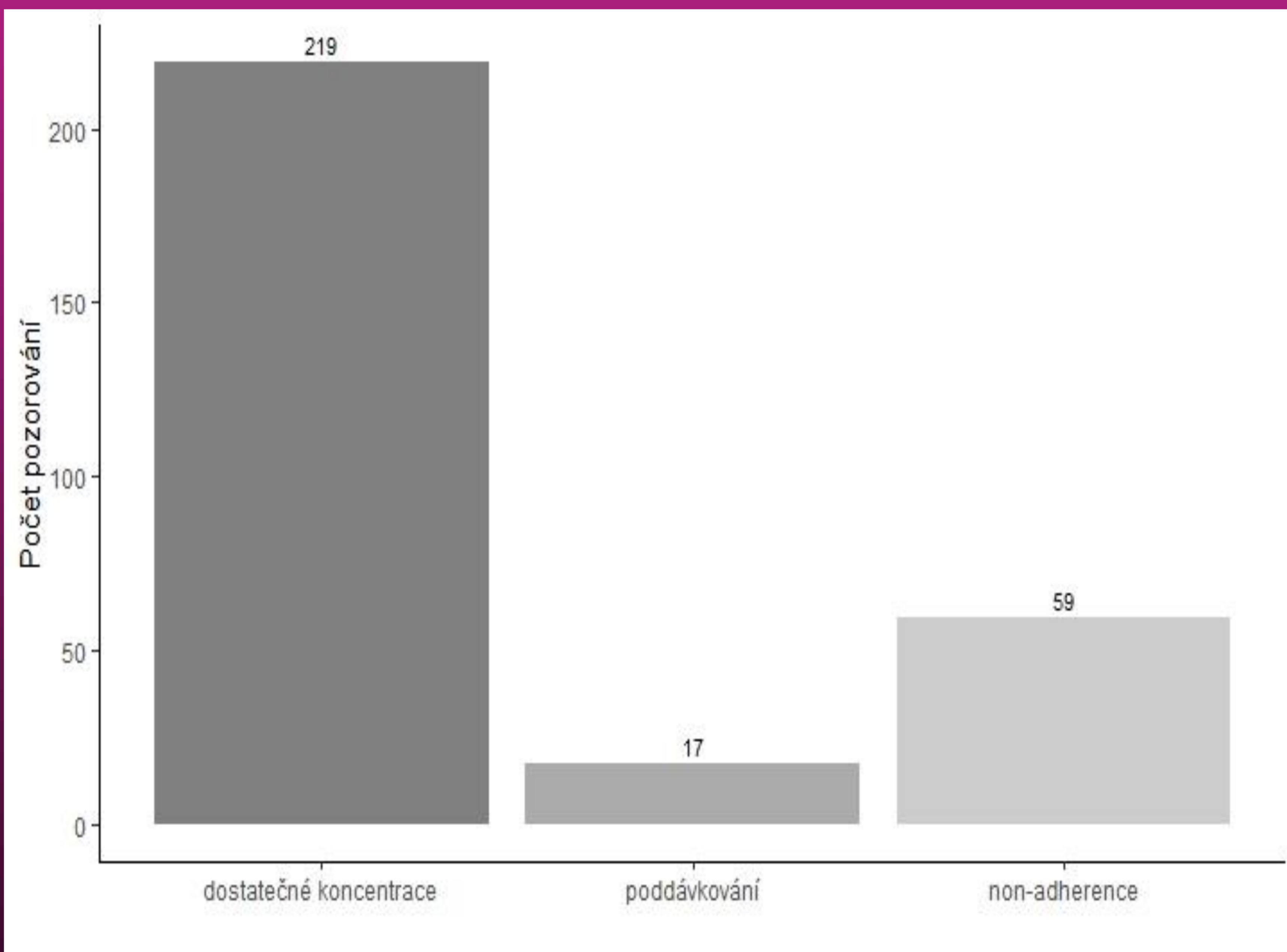
METODY: 63 dětských pacientů ve dvou centrech České republiky (FNM, FNOL) bylo prospektivně sledováno během opakovaných návštěv od února 2016 do června 2017 – celkem 321 návštěv. Thiopurinové metabolity (především 6-thioguanin, 6-TGN) byly stanoveny za použití vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC). Sérové koncentrace IFX a jeho protilátky byly stanoveny rutinně metodou ELISA. Riziko ztráty odpovědi na léčbu bylo následně studováno v podskupině 51 motolských pacientů.

VÝSLEDKY: Asociace mezi sérovými koncentracemi IFX a koncentracemi 6-TGN v červených krvinkách byla zaznamenána v případě, že byly proměnné testovány jako kategorické. Koncentrace 6-TGN vyšší než 278 pmol/8 x 10⁸ se jevily jako prediktivní pro koncentrace IFX vyšší než 5 µg/ml (sensitivita 0,799; specificita 0,347). Vyšší riziko ztráty odpovědi k IFX jsme pozorovali u pacientů s nulovými (neměřitelnými) hladinami 6-TGN. Z non-adherence k léčbě AZA je podezřelých 18 % sledovaných pacientů.

OBRÁZEK 2: Prediktivní koncentrace 6-TGN



OBRÁZEK 3: Non-adherence pacientů.



ZÁVĚR: Monitorace thiopurinových metabolitů u dětských pacientů s Crohnovou chorobou může pomoci v optimalizaci kombinované léčby (infliximabu a azathioprinu).