

# EVENTI AVVERSI DELLA TERAPIA CON TIOPURINA NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI IN ETÀ PEDIATRICA

A cura della Dott.ssa Livia Ruffolo

## TAKE HOME MESSAGE

- Considerata la sempre crescente disponibilità di agenti biologici per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali, il ruolo delle tiopurine deve essere rivalutato con particolare attenzione alla tossicità.
- Nella valutazione dell'uso delle tiopurine nelle IBD pediatriche, sarebbe necessario aumentare le azioni di monitoraggio dei pazienti prima e durante la terapia.

## INTRODUZIONE

Le tiopurine, come azatioprina (AZA) e mercaptopurina (MP), sono gli immunomodulatori più utilizzati nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) in età pediatrica, sia in monoterapia che in associazione ad infliximab (IFX) (anti TNF $\alpha$ ) per ridurre il rischio di formazione di anticorpi anti-IFX ed aumentarne l'efficacia [1]. L'avvento dei nuovi farmaci biologici ed i risultati contraddittori osservati nel corso di alcuni trials condotti per valutare efficacia e sicurezza delle tiopurine nelle IBD, rendono necessaria una rivalutazione dell'uso di questi farmaci nella pratica clinica [2,3]. Di recente, uno studio ha valutato la sicurezza di questi farmaci nella *real-life*, attraverso una analisi dell'incidenza di eventi avversi (AEs) in una coorte di pazienti pediatrici con diagnosi di IBD. I ricercatori hanno voluto inoltre valutare l'efficacia del *rechallenge* e/o dello *switching* ad una seconda tiopurina in caso di AEs [5].

## METODI DELLO STUDIO

E' stato condotto uno studio retrospettivo-monocentrico presso l'Amsterdam University Medical Center su pazienti con età inferiore a 18 anni e diagnosi di IBD, in trattamento con tiopurine, nello specifico AZA e MP, tra il 2000 e il 2019. Oltre ai dati di carattere anagrafico, sono state raccolte informazioni su tipo e stato di malattia, oltre che sulla terapia farmacologica (tipo di tiopurina, dosaggio e durata della terapia, eventuale uso concomitante di agenti anti-TNF $\alpha$ ). Sono stati valutati anche i valori di concentrazioni di nucleotidi 6-

tioguaninici (6-TGN) e 6-metilmercaptipurina (6-MMP) misurati di routine 8-16 settimane dopo l'inizio della terapia. Nei pazienti che hanno interrotto la terapia a causa di AEs, le concentrazioni di 6-TGN e 6-MMP sono state raccolte entro massimo 4 mesi dalla interruzione. Gli AEs sono stati classificati in base alla gravità secondo la classificazione standard *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) su una scala da 1 a 5: 1- lieve, 2-moderato, 3- grave, 4- pericoloso per la vita e 5- morte correlata a AEs [6]. È stata effettuata poi una ulteriore suddivisione in base al tipo di AEs in: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, mielotossicità, epatotossicità, sintomi *flu-like*, sintomi gastrointestinali (GI), pancreatite e altri.

## RISULTATI E DISCUSSIONI

Nel periodo in studio, su un totale di 391 pazienti pediatrici con IBD, è stato selezionato un campione di 233 pazienti in trattamento con tiopurine, nello specifico 230 con AZA e 3 con MP. Per 49 (21%) pazienti risulta terapia combinata di IFX e AZA. Per quanto riguarda la diagnosi di IBD, risultano 162 pazienti con morbo di Crohn (CD), 62 con colite ulcerosa (UC) e 9 con IBD non classificate. In totale, 50 pazienti (21,5%) hanno sviluppato AEs indotte da tiopurina che hanno portato ad interruzione, almeno temporanea, della terapia (tempo mediano di interruzione della terapia a causa di AEs di 57 giorni [IQR, 21–217] dopo l'inizio della terapia). La somministrazione di tiopurina è stata poi ripresa in 26 pazienti (52%): 18 hanno ripreso la stessa tiopurina, principalmente AZA, mentre 8 pazienti sono passati ad una seconda tiopurina (switch). Non è stato possibile identificare alcun fattore predittivo per lo sviluppo di AEs. Nella coorte di pazienti pediatrici analizzata, circa il 20% dei pazienti ha sviluppato AEs di grado 1–3, dato paragonabile ai tassi riportati in altri studi pediatrici, mentre nessuno ha riportato AEs di grado 4 o 5. In tabella 1 sono riportate nel dettaglio le AEs ed i relativi dati di rechallenge o switch.

**Tabella 1.** AEs indotte da tiopurine insorte in una coorte di pazienti pediatrici con IBD [5].

AEs	Pazienti, n (%)	Rechallenge n (%)	Switch n (%)
Leucopenia severa	2 (4.0)	1 (50.0)	0
Trombocitopenia	1 (2.0)	1 (100)	0
Mielosoppressione	2 (4.0)	0	0
Epatotossicità	5 (10.0)	2 (40.0)	1 (20.0)
Sintomi <i>flu-like</i>	12 (24.0)	10 (83.3)	2 (16.7)
Sintomi GI	16 (32.0)	2 (12.5)	5 (31.3)
Pancreatiti	8 (16.0)	0	0
Alopecia	2 (4.0)	1 (50.0)	0
Herpes zoster	1 (2.0)	1 (100)	0
Rabdomiolisi	1 (2.0)	0	0

Per quanto riguarda le concentrazioni di 6-TGN e 6-MMP, i risultati probabilmente mostrano l'associazione tra mielosoppressione e alte concentrazioni di 6-TGN, così come l'associazione tra 6-MMP elevato ed epatotossicità [7].

## **CONCLUSIONI**

In seguito all'insorgenza di AEs durante la terapia con tiopurine in pazienti pediatrici con diagnosi di IBD, un rechallenge o lo switch a MP sembrano essere strategie efficaci, tuttavia, nei pazienti con pancreatite e mielosoppressione, tale dato non è stato valutato. Le concentrazioni del metabolita della tiopurina influiscono significativamente sugli indici ematologici e sui test epatici, pertanto non devono superare i valori di riferimento. Solo il 37% dei bambini assumeva ancora tiopurina dopo 5 anni, il che dimostra che l'efficacia delle tiopurine come terapia di mantenimento a lungo termine sembra limitata in pratica clinica. In conclusione, secondo i ricercatori i risultati mostrano la necessità di rivalutare l'uso delle tiopurine nelle IBD pediatriche, e nello specifico di amplificare le azioni di stretta osservazione della terapia attraverso strategie come la genotipizzazione pre-esposizione e il monitoraggio stretto dei metaboliti.

## **BIBLIOGRAFIA**

- [1] Mogensen DV, Brynskov J, Ainsworth MA, Nersting J, Schmiegelow K, Steenholdt C. A Role for Thiopurine Metabolites in the Synergism Between Thiopurines and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12:298–305.
- [2] Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, Fagerberg U, Almer S. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:331–342.
- [3] Chun JY, Kang B, Lee YM, Lee SY, Kim MJ, Choe YH. Adverse events associated with azathioprine treatment in korean pediatric inflammatory bowel disease patients. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013;16:171–177.
- [4] Spencer E, Norris E, Williams C, Dubinsky MC. The Impact of Thiopurine Metabolite Monitoring on the Durability of Thio- purine Monotherapy in Pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:142–149.
- [5] Jagt, Jasmijn Z., et al. Adverse Events of Thiopurine Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Correlations with Metabolites: A Cohort Study. *Digestive diseases and sciences*, 2022, 67.1: 241-251.
- [6] Trotti A, Colevas AD, Setser A et al. CTCAE Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars Radiat Oncol* 2003;13:176-181.
- [7] Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflam- matory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;118:705–713.