



Χορήγηση 5-ASA σε εφήβους και ηλικιωμένους. Είναι ασφαλή;

Όλγα Γιουλεμέ

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γαστρεντερολογίας Α.Π.Θ.

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική

ΓΝΘ Ιπποκράτειο



δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Έχω λάβει τιμητικές αμοιβές από τις εταιρείες:

AbbVie Pharmaceuticals S.A.

MSD Sharp & Dohme

Takeda HELLAS SA

BMS

Janssen-Cilag Pharmaceutical SACI

- 5-ASA: δομή, δράση
- 5-ASA: ασφάλεια
- 5-ASA: δεδομένα ασφάλειας σε εφήβους και ηλικιωμένους

A. δομή- δράση

5- ASA

- 5-ASA απορροφώνται από το λεπτό έντερο
- ακετυλιώνονται από την N- acetyltransferase-1
- απεκκρίνονται στα ούρα

μορφές 5-ASA

➤ αζωτούχα συμπλέγματα

- Sulfasalazine
- Olsalazine
- Balsalazide

σύνδεση (N=N) με

- sulfapyridine
- άλλο μόριο 5-ASA
- αδρανές μόριο

➤ μεσαλαζίνη

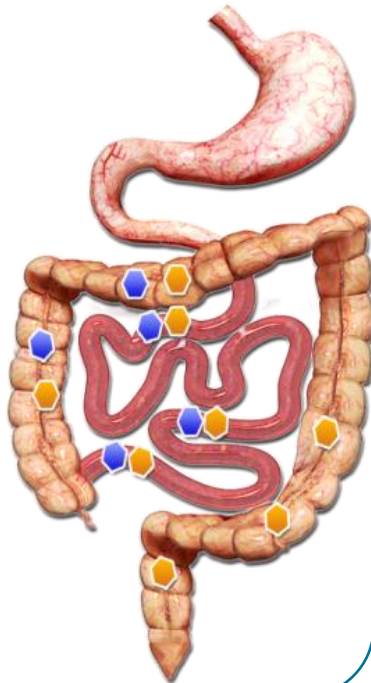
- Asacol
- Salofalk
- Pentasa
- Mezavant

διαφορές στο μηχανισμό και τη θέση αποδέσμευσης-δράσης

5-ASA μορφές: θέσεις αποδέσμευσης

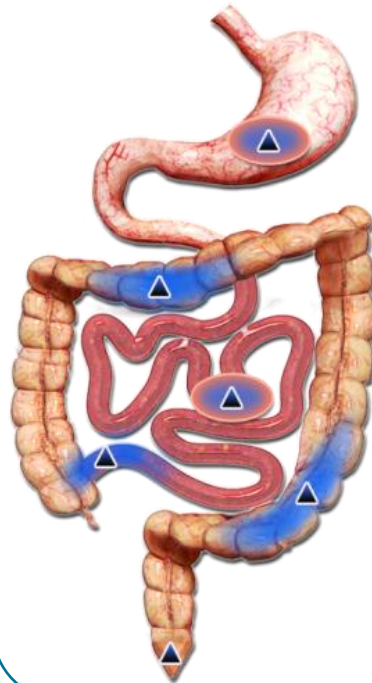
παχύ έντερο

- Sulfasalazine
- Olsalazine
- Balsalazide



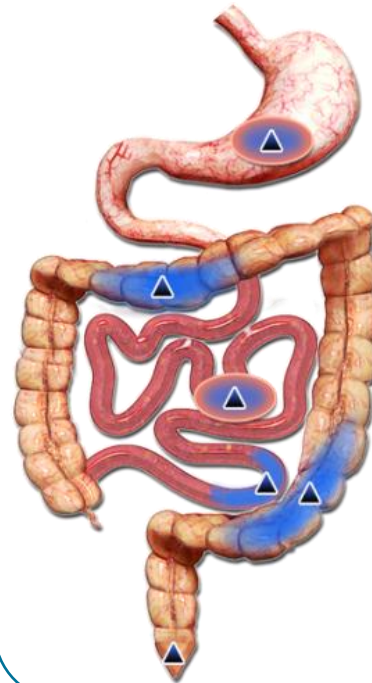
τελικός ειλεός παχύ έντερο (release at pH ≥ 7)

- Delayed release mesalamine
- MMX mesalamine



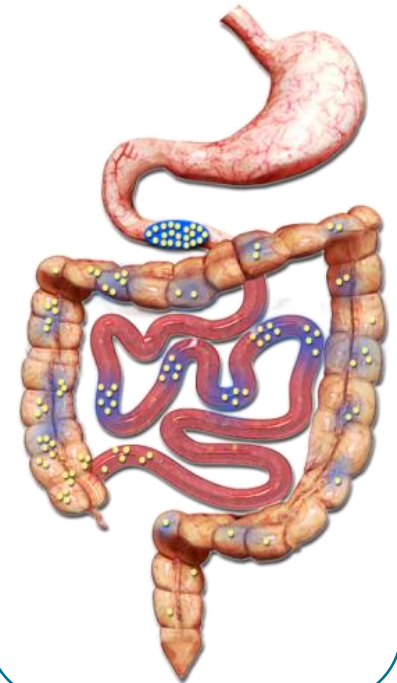
τελικός ειλεός παχύ έντερο (release at pH ≥ 6)

- Granulated mesalamine

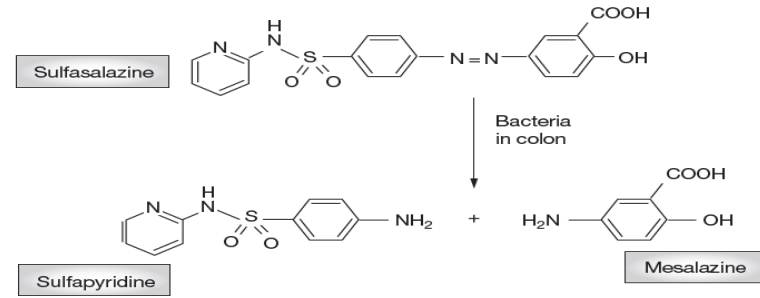


δωδεκαδάκτυλο ειλεός παχύ έντερο

- Controlled release mesalamine



SULFASALAZINE



*Εντερική χλωρίδα
(παχύ έντερο)*

Bacterial azoreductase

Sulfapyridine

5-aminosalicylic Acid

απορροφάται

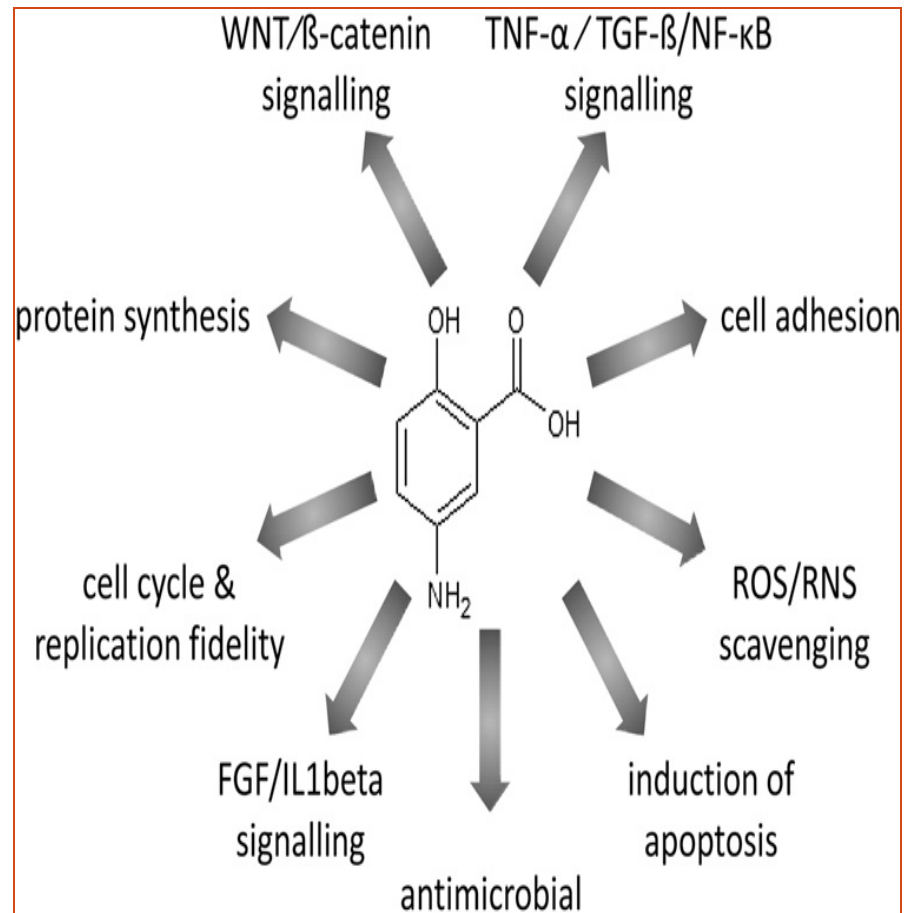
δρά στο τοίχωμα του εντέρου

συστηματικές
ανεπιθύμητες ενέργειες

αντιφλεγμονώδη δράση

αντιφλεγμονώδη δράση 5-ASA

- καταστολή προσταγλανδινών-λευκοτριενών
- μείωση χημειοταξίας ουδετεροφίλων
- αναστολή της δράσης των NKC, μαστοκυττάρων, μακροφάγων, λεμφοκυττάρων, ουδετεροφίλων
- αντιοξειδωτική δράση
- επαγωγή δράσης του πυρηνικού υποδοχέα PPAR γ



Β.ασφάλεια

ανεπιθύμητες ενέργειες- σουλφασαζίνη

- 5 ASA

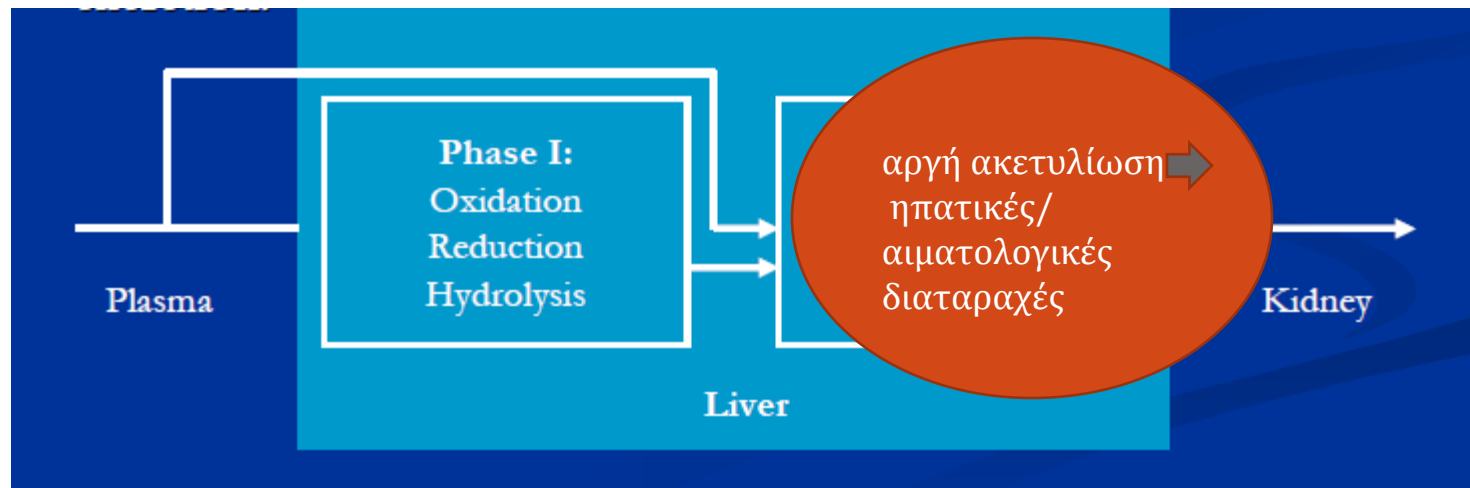
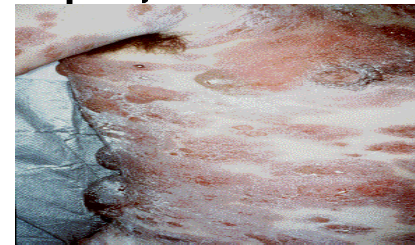
ναυτία, έμετοι, κεφαλαλγία, ξηροστομία, πεπτικές διαταραχές, ίλιγγοι, αϋπνία (δοσοεξαρτώμενες)

- Σουλφαπυριδίνη

- αιματολογικές διαταραχές : λευκοπενία, θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία, αναιμία από έλλειψη φυλλικού οξέος
- κρυσταλλουρία
- κνησμός, πυρετός, αρθραλγίες
- αναστρέψιμη ολιγοσπερμία (ιδιοσυγκρασιακές)

ανεπιθύμητες ενέργειες- σουλφασαζίνη

- δερματικές εκδηλώσεις : παραψωριασικό εξάνθημα, ερύθημα, φωτοευαισθησία, σύνδρομο Stevens-Johnson κ.α



ανεπιθύμητες ενέργειες- μεσαλαζίνη

- η μεσαλαμίνη αποτελεί **αποτελεσματική** και **ασφαλή** θεραπεία για τη ήπια-μέτρια ΕΚ **ανεξάρτητα** από τη μορφή του σκευάσματος¹⁻⁴
- **ανεπιθύμητες ενέργειες**
 - ναυτία, έμετος, επιγαστραλγία, διάρροια, μετεωρισμός
 - πονοκέφαλος ζάλη , αίσθημα κόπωσης
 - πυρετός, πονόλαιμος, γριππώδη συνδρομή
 - εξάνθημα
 - διάμεση νεφρίτιδα

¹ Feagan BG1, Chande N, MacDonald JK. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:2031-40.

^{2,3} Feagan BG, Macdonald JK. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD000543. and CD000544.

⁴ Dignass A, et al, J Crohn's Colitis. 2012;6:991-1030.

ανεπιθύμητες ενέργειες- μεσαλαζίνη

Table of side effects of mesalamine	
Common	rare
Nausea	Pancreatitis, pericarditis
Vomiting	Hepatotoxicity
Dyspepsia	Drug-induced connective tissue disease
Anorexia	Bone marrow suppression
Headache	Hemolytic anemia
Hypersensitivity	Interstitial nephritis

ανεπιθύμητες ενέργειες 5-ASA

δεδομένα για την ασφάλεια αντλούμε:

❖ SPC των φαρμάκων

συχνότερες: πονοκέφαλος, κοιλιακός
πόνος, διάρροια, ναυτία, έμετοι

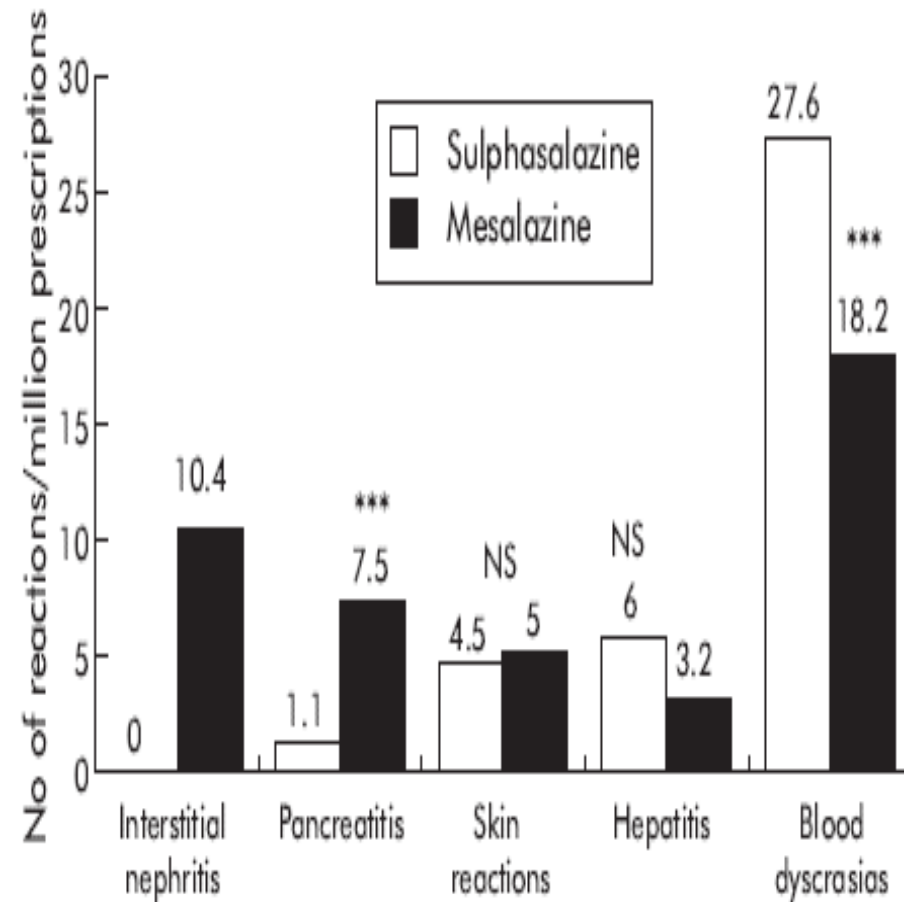
Η πλειοψηφία ήπιας-μέτριας βαρύτητας

❖ αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών στις επιτροπές
ασφάλειας φαρμάκων

❖ αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές
μελέτες

ανεπιθύμητες ενέργειες: σουλφασαλαζίνη vs μεσαλαμίνη

- αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών στη επιτροπή ασφάλειας φαρμάκων ΗΒ 1991-1998
- 2.920.000 συνταγές σουλφασαλαζίνη/ 2.800.000 μεσαλαζίνη
- η συχνότητα α.ε ήταν:
 - ❑ 514/1000000 για σουλφασαλαζίνη
 - ❑ 393/1000000 για μεσαλαζίνη



συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών- ανασκόπηση 1966-2002

Loftus et al. Aliment Pharmacol Therap 2004

•46
τυχαιοποι
ημένες
διπλές-
τυφλές
μελέτες
•>1500
ασθενείς
•διάρκεια
2-12 βδ.



	Adverse event, median % (range)*		
	Olsalazine	Mesalazine	Balsalazide
Diarrhoea	10 (2-28)	2 (1-9)	5 (2-19)
Nausea/vomiting	7 (1-15)	3 (2-16)	8 (3-17)
Headache	5 (1-14)	5 (1-30)	4 (1-13)
Abdominal pain/dyspepsia	4 (1-13)	4 (1-27)	6 (2-11)
Rash	4 (2-13)	2 (1-8)	2 (1-4)
Fever	3	3 (1-10)	4
Fatigue/weakness	2 (1-9)	4 (1-7)	4
Arthralgia/myalgia	1 (1-1)	7 (2-24)	3 (1-5)
Hepatic biochemical abnormalities		2 (1-8)	
Pruritus		1 (1-7)	1

•και τα τρία σκευάσματα ήταν ασφαλή
•mesalazine & balsalazide πιο ασφαλή από sulfasalazine

Είναι ασφαλή στους εφήβους;

ασφάλεια σε εφήβους

επίδραση σε:

- ανατομική 
- ανατομική  αγωγή
- ανοσοποιητικό 
- καρδιακή  ένταση

ασφάλεια σε εφήβους

- SPC

καμιά ιδιαίτερη προφύλαξη για παιδιά/εφήβους

- ελάχιστες μελέτες

Long-term safety profile of compassionate-use

Mesalamine in children [abstract]. Kirschner BS et al. *Am J Gastroenterol*. 1998

66 ασθενείς, μεσαλαζίνη 0.4-4.8gr/d, μέση διάρκεια 44βδ

παρόμοια ασφάλεια με τους ενήλικες

Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Balsalazide in Pediatric Patients with Mild-to-Moderate Active Ulcerative Colitis: Results of a Randomized, Double-Blind Study

J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009

Treatment-Emergent Adverse Events Reported >5% of Patients Receiving Balsalazide

- 68 ασθενείς
- 5-17 ετών
- 8 βδομάδες παρακολούθηση
- οι α.ε ήπιες και συγκρίσιμες με τους ενήλικες

Adverse Event	Balsalazide 6.75 g/day N = 33	Balsalazide 2.25 g/day N = 35	Total N = 68
Headache	5 (15%)	5 (14%)	10 (15%)
Abdominal Pain Upper	3 (9%)	6 (17%)	9 (13%)
Abdominal Pain	4 (12%)	4 (11%)	8 (12%)
Vomiting	1 (3%)	6 (17%)	7 (10%)
Diarrhea	2 (6%)	4 (11%)	6 (9%)
Ulcerative Colitis	2 (6%)	2 (6%)	4 (6%)
Nasopharyngitis	3 (9%)	1 (3%)	4 (6%)
Pyrexia	0 (0%)	4 (11%)	4 (6%)

Randomized clinical trial: pharmacokinetics and safety of multimatrix mesalamine for treatment of pediatric ulcerative colitis

Drug Design, Development and Therapy 2016:10 593–607

•52 ασθενείς

•5-17ετών
•παρακολούθηση
7 ημερών

•φαρμακοκινητική
παρόμοια με
ενήλικες

•ελάχιστες
ανεπιθύμητες

Table 3 Treatment-emergent adverse events

TEAE	Multimatrix mesalamine, n (%)			
	30 mg/kg/day, n=21	60 mg/kg/day, n=22	100 mg/kg/day, n=9	All doses, N=52
Subjects with ≥ 1 TEAE	4 (19.0)	4 (18.2)	2 (22.2)	10 (19.2)
Gastrointestinal disorders	2 (9.5)	2 (9.1)	0	4 (7.7)
Abdominal pain	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
Musculoskeletal pain	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)
Nervous system disorders	2 (9.5)	1 (4.5)	0	3 (5.8)
Headache	1 (4.8)	1 (4.5)	0	2 (3.8)

ασφάλεια σε εφήβους

- θεωρούνται ασφαλή
- σπάνια α.ε- λ.ε. επιπτώσεις δημοσιευμένες
- διάμεση νεφρίτιδα
Arend LJ et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004
- πνευμονίτιδα
Kohli R et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005
- περικαρδίτιδα
Sentongo TA et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998
- αναιμία- δυσαπορρόφηση φυλλικού
Selhub J et al. J Clin Invest 1978;

Πιο
σοβαρή
α.ε.
η διάμεση
νεφρίτιδα

είναι ασφαλή στους ηλικιωμένους;

ασφάλεια σε ηλικιωμένους

- νεφροτοξικότητα
- αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

5-ASA και νεφροτοξικότητα

- επίπτωση νεφροτοξικότητας <0.5%
- εμφάνιση συνήθως τον 1^ο χρόνο
- ιδιοσυγκρασιακή (σπάνια, μη συσχέτιση με δόση)
- μη ειδικά ευρήματα-αύξηση κρεατινίνης
- συνήθως αναστρέψιμη σε πρώιμα στάδια
- βαρια μορφή-διάμεση νεφρίτιδα
- παρόμοια συχνότητα σουλφασαλαζίνη-μεσαλαζίνη

Gisbert J. Inflamm Bowel Dis 2007

5-ASA και νεφροτοξικότητα

Gisbert J. Inflamm Bowel Dis 2007

- 2671 ασθενείς με 5-ASA
- τακτικός έλεγχος Cr, ClCr

TABLE 2. Studies with 5-Aminosalicylic Acid (5-ASA) Treatment in Which Serum Creatinine or Creatinine Clearance was Measured Regularly

Author (Reference)	No. Patients	Duration of 5-ASA Treatment (mo)	Patients with Nephrotoxicity (%)
Birdetvedt et al ²⁵	32	28	2 (6%)
Birdetvedt et al ²⁵	59	38	3 (5%)
Courtney et al ²⁶	49	12	0 (0%)
Courtney et al ²⁶	50	12	0 (0%)
de Jong et al ²⁷	56	46	0 (0%)
Diener et al ²⁸	9	—	0 (0%)
Fockens et al ¹⁸	150	12	1 (0.7%)
Fraser et al ¹³	21	12	0 (0%)
Gendre et al ²⁹	80	24	0 (0%)
Giaffer et al ³⁰	65	12	0 (0%)
Green et al ³¹	108	12	0 (0%)
Green et al ³²	49	12	0 (0%)
Green et al ³²	46	12	0 (0%)
Hawkey et al ³³	99	6	0 (0%)
Ireland et al ³⁴	82	6	0 (0%)
Kiilerich et al ³⁵	114	12	0 (0%)
Kruis et al ³⁶	108	6	0 (0%)
Mahmud et al ³⁷	40	9	0 (0%)
McIntyre et al ³⁸	41	6	0 (0%)
Mesalamine Study Group ³⁹	126	6	0 (0%)
Monteleone et al ⁴⁰	36	—	0 (0%)
Mulder et al ⁴¹	41	12	0 (0%)
Poulou et al ¹⁴	86	29	0 (0%)
Rachmilewitz et al ⁴²	115	2	0 (0%)
Rijk et al ⁴³	23	48	0 (0%)
Riley et al ⁴⁴	40	48	2 (5%)
Riley et al ⁴⁵	50	12	0 (0%)
Riley et al ⁹	34	35	0 (0%)
Rutgeerts et al ⁴⁶	131	12	0 (0%)
Sandberg-Gertzen et al ⁴⁷	160	6	0 (0%)
Schreiber et al ¹⁵	185	32	0 (0%)
Schroeder et al ⁴⁸	49	1.5	0 (0%)
Singleton et al ⁴⁹	230	4	0 (0%)
Siveke et al ⁵⁰	39	>6	0 (0%)
Thomson et al ⁹⁵	68	12	0 (0%)

5-ASA και νεφροτοξικότητα .

5-Aminosalicylate (5-ASA) induced nephrotoxicity in inflammatory bowel

156 με 5-ASA-σχετιζόμενη νεφροτοξικότητα

- εμπλέκονται όλες οι μορφές των 5-ASA
- παθολογικές εξετάσεις σε 22.4% τον 1^ο χρόνο
- 81.1% ομαλοποίηση της νεφρικής λειτουργίας μετά τη διακοπή του φαρμάκου
- 17 ασθενείς οδηγήθηκαν σε αιμοκάθαρση
- 15 ασθενείς υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού

So K, et al. *Gastroenterology*. 2013

νεφροτοξικότητα 5-ASA σε ηλικιωμένους

Δυνητικά αυξημένος κίνδυνος λόγω:

- βραδύτερου μεταβολισμού 5-ASA
- προϋπάρχουσας νεφρικής νόσου
- άλλων παραγόντων κινδύνου νεφρικής νόσου
καρδιακή ανεπάρκεια, σακχ. διαβήτης, υπέρταση

European Crohn's and Colitis Organisation

Topical Review on IBD in the Elderly. JCC 2017

παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας

Λόγω πιθανής νεφροτοξικότητας προτάσεις για έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας

- Τον 1^ο χρόνο
κάθε μήνα για 3 μήνες, κάθε 3 μήνες
ή
τον 6^ο και 12^ο μήνα
- Μετά τον 1^ο χρόνο
μια φορά ετησίως

Gisbert J. Inflamm Bowel Dis 2007

αλληλεπιδράσεις 5-ASA με άλλα φάρμακα

- 5-ASA αυξάνουν την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης

Wells PS, et al. Interactions of warfarin with drugs and food.

Ann Intern Med 1994

συμπερασματικά

- ✓ τα 5-ASA έχουν πολύ καλό προφίλ ασφάλειας
- ✓ σε παιδιά/εφήβους το προφίλ ασφαλείας είναι ίδιο με των ενηλίκων
- ✓ στους ηλικιωμένους έχουν επίσης καλό προφίλ ασφαλείας
- ✓ τακτικός έλεγχος κρεατινίνης για πιθανή νεφροτοξικότητα

