בי"ח לילדים
אדמונד ולילי ספרא
המרכז הרפואי ע"ש ח. שיבא, תל השומר
בית החולים של המדינה

Thiopurine metabolites levels in pediatric IBD

R.Bir-Palmon, A.Lerner, Y. Bujanover, B.Weiss

Divisions of Pediatric GI,
Edmond & Lily Safra Children's Hospital, Tel Hashomer,
Carmel Medical Center, Haifa,
and Sackler Faculty of Medicine , Tel-Aviv University

Background

- Azathioprine (AZA) and 6-mercaptopurine (6-MP) are commonly used in pediatric IBD, and are effective for maintenance of remission

- In IBD studies - levels of the thiopurine metabolite 6-TGN are higher in patients in remission compared to those with active disease

- Meta-analysis showed that patients with levels above 230-260 pmol/8X10^8 RBC are 3.3 times more likely to result in remission

*Osterman, et al. Gastroenterology 2006;*130:1047

Background

- Metabolite testing can be used to determine adherence with thiopurine therapy
- Metabolite testing can be used to guide dose increases or modifications in patients with active disease
- Routine and repetitive metabolite testing has little or no role in patients who are doing well and taking an acceptable dose of a thiopurine

Benkov K, et al. NASPGHAN Consensus Statement/Clinical Report: The Role of Thiopurine Metabolite Testing and Thiopurine Methyltransferase (TPMT) Determination in Pediatric Inflammatory Bowel Disease; JPGN, 2013, in press

Aims

- To describe our experience of the clinical usefulness of measuring thiopurine metabolite levels
- To evaluate the correlation between drug dosage and level of metabolites, as well as proxy markers: leukocytes, MCV
- To evaluate the effect of metabolite measurement on clinical decisions

Patients & Methods

- Children ≤ 18 yrs with CD or UC from two GI divisions
- Thiopurine treatment of at least 12 weeks and at least one metabolite level measurement

- Data extraction:
  - Demographic data, IBD type, thiopurine dose (mg/kg), other medications, laboratory tests
  - Disease activity - by Harvey-Bradshaw Score and physician global assessment
  - Therapeutic decision post metabolite level measurement and reasons for decision

Patients & Methods

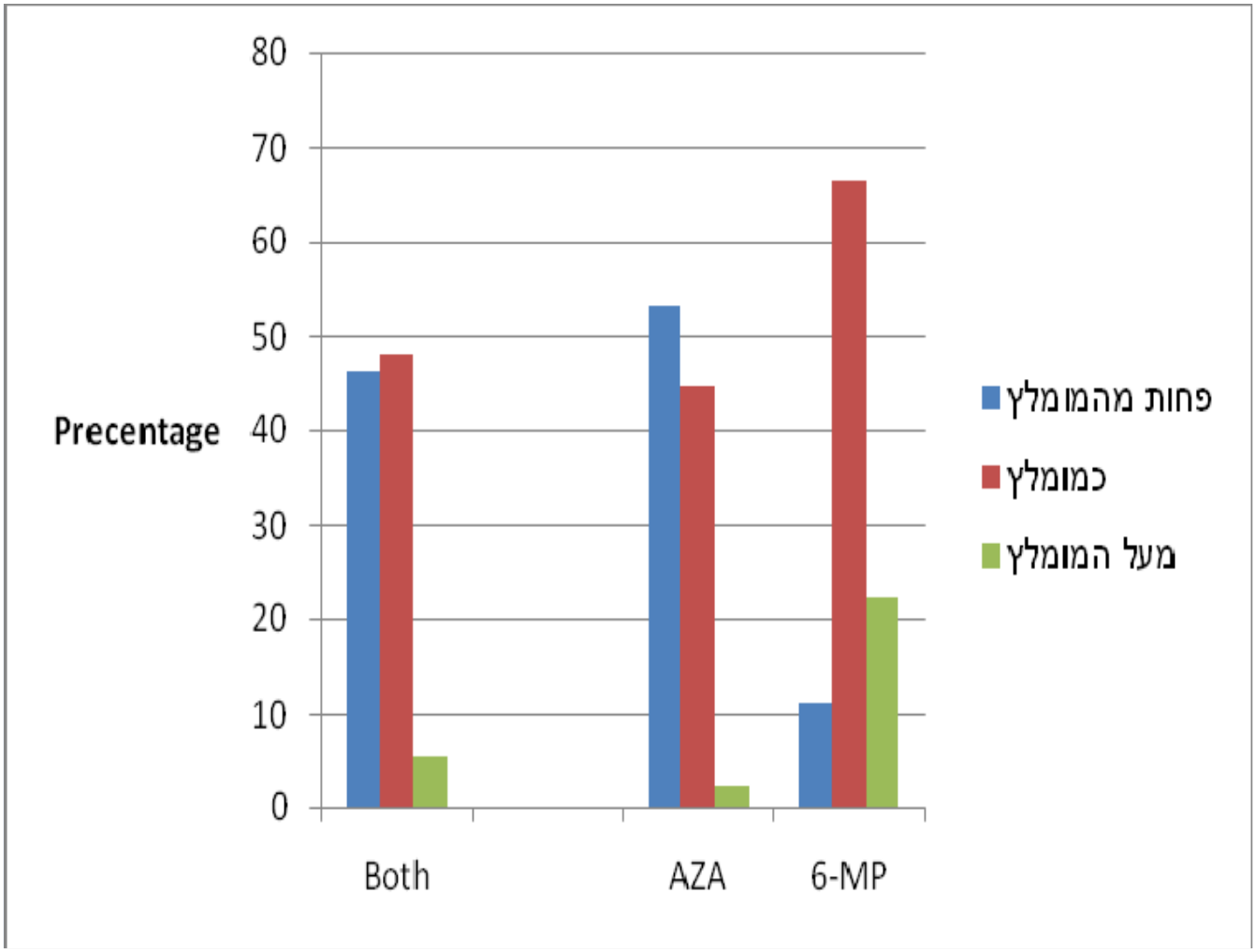
- Metabolite levels measured at toxicology lab at Sheba medical center:
  - 6-TGN – therapeutic level > 235 pmol/8X10^8 RBC
  - 6-MMP- toxic level > 5700 pmol/8X10^8 RBC
- No measurement of TPMT
- Therapeutic decision:
  No change, dose change, stop medication
- Relation of decision to metabolite levels:
  Due to high level, low level, normal level, no relation to level

Results - Patients

- 69 patients screened
- 13 excluded due to insufficient data
- 137 metabolite measurements (2.4±2.2/ patient)
- Males - 36 (64%)
- Age - 15.7±4.3 y

%	מס'	משתנה	
100.0	56		**סה"כ משתתפים**
78.6	44	Crohn's	סוג המחלה
21.4	12	UC	
42.6	23	מחלה פעילה	פעילות המחלה
57.4	31	רמיסיה	Missing = 2
83.9	47	AZA	סוג הטיפול התרופתי
16.1	9	6-MP	
62.5	35	לא	טיפול מקביל בסטרואידים
37.5	21	כן	
60.7	34	לא	טיפול מקביל ב-5-ASA
39.3	22	כן	
83.9	47	לא	טיפול מקביל ברמיקיד
19	9	כן	

Thiopurine Dose at first exam



Recommended dose: AZA 2-3 mg/kg, 6MP 1-1.5 mg/kg

6 -TGN levels

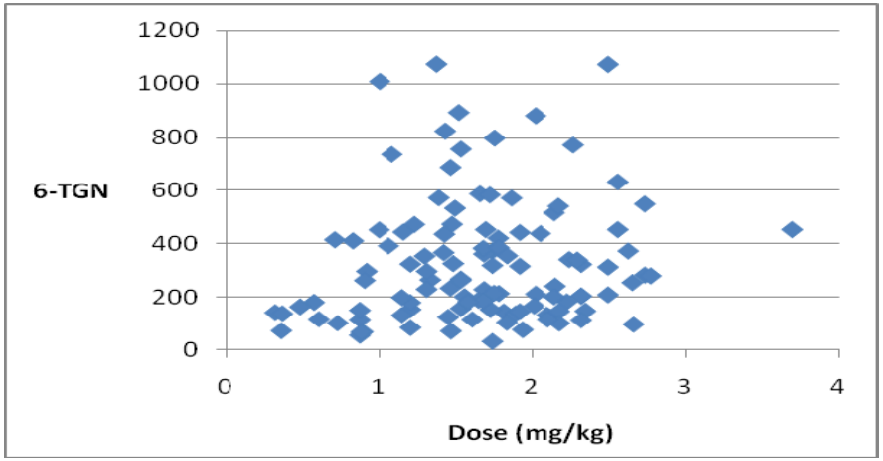
ערך חציוני של 6-TGN	6-TGN ברמה תרפויטית		6-TGN מתחת לרמה תרפויטית		
	שיעור מלוקחי התרופה (%)	מס'	שיעור מלוקחי התרופה (%)	מס'	
234	49.6	56	50.4	57	AZA
418	83.3	20	16.7	4	6-MP
273	44.5	61	55.4	76	בכלל הבדיקות
364	66.1	37	33.9	19	בבדיקה ראשונה

- **137 Exams performed**
- **No difference in median values between AZA and 6MP**

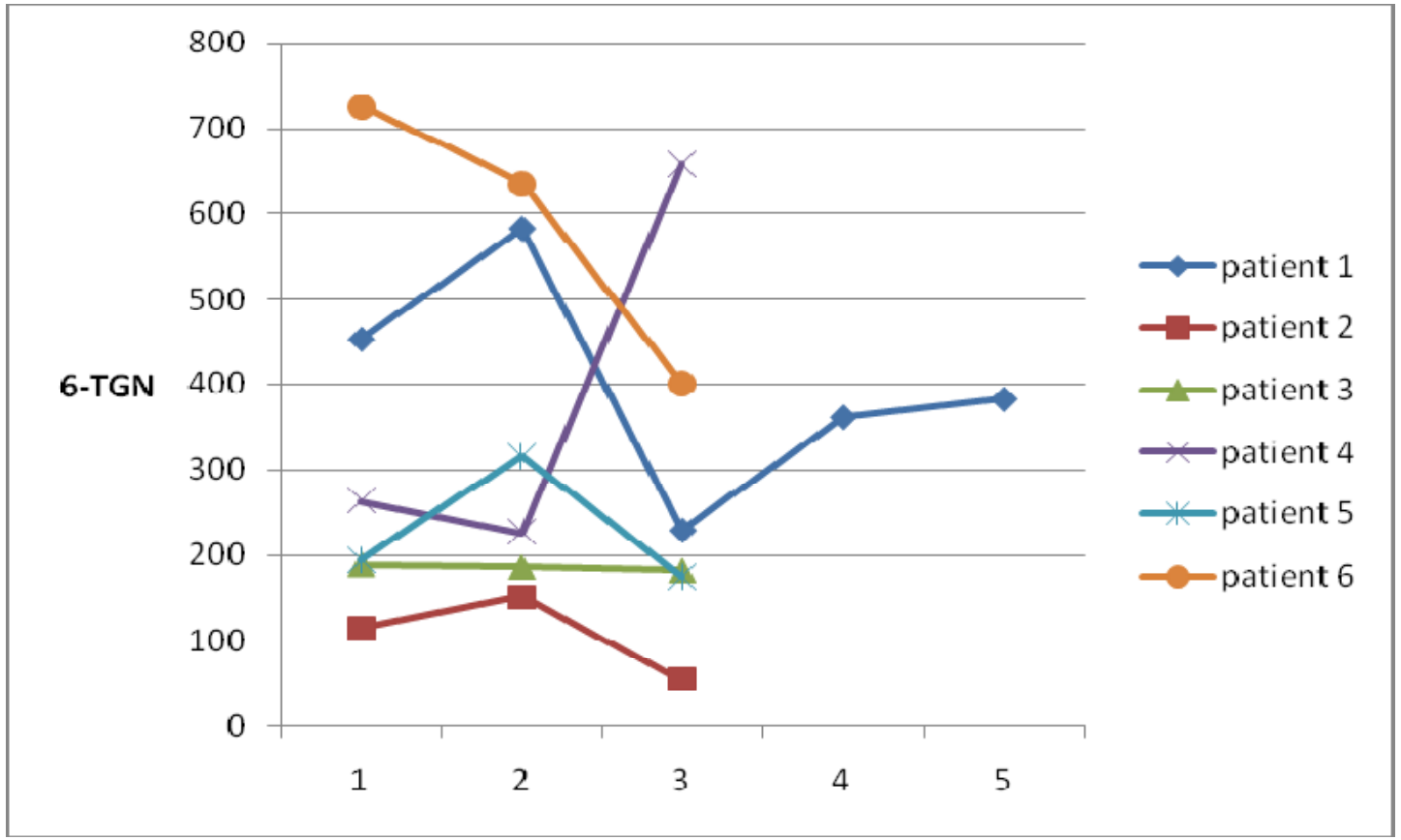
Relation between 6-TGN level and drug dose

מינון התרופה	6-TGN תת תרפויטי		6-TGN תרפויטי	
	מס	%	מס	%
בדיקות (סה"כ 137)	61	100	76	100
מתחת למומלץ	41	67.2	35	46.1
כפי המומלץ	19	31.1	37	48.7
מעל למומלץ	1	1.7	4	5.2

No correlation between drug dose and metabolite level



6-TGN level – individual variability



6-TGN level & Disease activity

המשתנה		סה"כ		מחלה פעילה		רמיסיה		Pvalue
		מס	%	מס	%	מס	%	
בדיקות		133	100.0	43	100.0	90	100.0	
תרופה	AZA	109	82.0	38	88.4	71	78.9	
	6-MP	24	18.0	5	11.6	19	21.1	0.67
מינון	כמומלץ ומעלה	58	43.6	18	41.9	40	44.4	
	פחות מהמומלץ	75	56.4	25	58.1	50	55.6	0.29
6-TGN	**תרפויטי**	**73**	**54.9**	**22**	**51.2**	**51**	**56.7**	
	נמוך	**60**	**45.1**	**21**	**48.8**	**39**	**43.3**	**0.55**
6-MMP	טוקסי	7	5.3	1	2.3	6	6.7	
	תקין	126	94.7	42	97.7	84	93.3	0.43

No relation between metabolite levels and disease activity

Drug interactions

	6-TGN תרפויטי מס	%	מתחת לערך 6-TGN תרפויטי מס	%	P value
בדיקות (סה"כ 133)	60	100	73	100	
עם טיפול מקביל ב-5-ASA	11	18.3	22	30.1	0.04
ללא טיפול מקביל ב-5-ASA	49	81.7	51	69.9	
עם טיפול מקביל ברמיקיידד	22	36.7	18	24.7	0.10
ללא טיפול מקביל ברמיקיידד	38	63.3	55	75.3	

- Increased 6TGN levels with 5-ASA co-therapy
- No influence to Infliximab treatment

Multivariate analysis

Only 5-ASA co-therapy was related to increased 6-TGN levels

Proxy markers

No correlation between WBC, ANC, MCV to metabolite levels

Toxicity

No bone marrow or liver toxicity were encountered

Management change

החלטה טיפולית	רמת 6-TGN תרפויטית מס'	רמת 6-TGN תרפויטית %	רמת 6-TGN תת תרפויטית מס'	רמת 6-TGN תת תרפויטית %
סה"כ	72	100	57	100
ללא שינוי	55	76.4	29	50.9
הפסקת הטיפול	4	5.6	3	5.3
שינוי מינון	13	18.0	25	43.8

P=0.003

Management change and metabolite levels in active disease vs. remission

משתנה	מחלה פעילה		רמיסיה	
	מס'	%	מס'	%
סה"כ מטופלים עם 6-TGN נמוך	19	100	38	100
ללא שינוי	8	42.1	21	55.3
הפסקת הטיפול	0	0.0	3	7.9
שינוי מינון	11	57.9	14	36.8
סה"כ מטופלים עם 6-TGN בטווח תרפויטי	22	100	49	100
ללא שינוי	15	68.2	39	79.6
הפסקת הטיפול	1	4.5	3	6.1
שינוי מינון	6	27.3	7	14.3

Summary

- Levels of 6 -TGN do not correlate with AZA/6MP dose, disease activity, and proxy parameters, in the current study
- Reproducibility of metabolite testing is variable
- 5-ASA Co-therapy is related to increased 6-TGN levels
- Management changes were more frequent in patients with nontherapeutic 6-TGN levels
- In patients in clinical remission with therapeutic metabolite levels dose changes were infrequent

Conclusions

- AZA/6MP metabolite measurement can be used for dose adjustment in patients with active disease, since proxy markers and recommended dosage do not correlate with metabolite levels

- In patients in remission – metabolite testing will probably not contribute to clinical management

תודה