



BETEGTÁJÉKOZTATÓ Azathioprin kezelésről gyulladásos bélbetegeknek

A gyulladásos bélbetegség idiopátiás, krónikus megbetegedés, mely a bél mikroflórájára adott kóros immunválasz következtében alakul ki. Két formája ismert. A colitis ulcerosa a vastagbélre lokalizálódó folytonos, csak a nyálkahártyát érintő gyulladás. Ezzel szemben a Crohn-betegség a gyomor-bélrendszer bármely szakaszán jelentkezhet, általában szakaszos megjelenésű és minden falrétet érintő gyulladás formájában jelentkezik. Míg colitis ulcerosában első lépésben 5-ASA (meszalazin és szulfaszalazin) tartalmú készítményeket alkalmazunk, Crohn-betegségben az immunmoduláns kezelés képezi a bázisterápiát. Ezek a gyógyszerek a fehérvérsejtek T-limfocitáknak nevezett alcsoportján fejtik ki hatásukat. Fékezik az immunrendszer gyulladásos bélbetegségben észlelt fokozott aktivitását, egyes esetekben hozzájárulva a hosszú távú, kortikoszteroidmentes, stabil remisszióhoz. Fontos megemlíteni, hogy ezeket a készítményeket nem a fellángolások akut kezelésére alkalmazzuk, hiszen több mint 3 hónapot igényelhet, amíg kifejtik a hatásukat, továbbá a hatás dóziszfüggő is lehet.

Az **azathioprin**, gyári nevén az Imuran egy immunszuppresszív készítmény, nagyon hatékony, és a betegek többsége jól tolerálja. Az azathioprint több mint 30 éve sikeresen alkalmazzák mind a Crohn-betegség, mind pedig a colitis ulcerosa kezelésére. Számos tanulmány igazolta, hogy egyéves kezelést követően az esetek 25-90 %-ában értek el remissziót. Tartós gyulladáscsökkentő hatásának köszönhetően hosszútávon a vastagbél daganatok kialakulása ellen védelmet nyújthat a gyulladásos bélbetegekben. Azonban, nagyjából 2-3 hónapnak (néha 6 hónapnak) is el kell telnie a gyógyszeresedés megkezdésétől ahhoz, hogy a szer kifejtse a maximális hatását, és hogy a kortikoszteroid dózisát jelentősen csökkenteni lehessen, vagy el lehessen hagyni. **Ezért kérjük, legyen türelemmel, ha nem érzi a gyógyszer hatását rögtön az első néhány hétben!**

A gyógyszert kevés vízzel ajánlott bevenni, legalább 1 órával étel vagy tej fogyasztása előtt, vagy 3 órával azután.

Ha Ön jól tolerálja, az egész napi adagot be lehet venni egyszerre. Általában a gyógyszer hosszútávú adagolása napi 2-2,5 mg/testtömegkilogramm. A pontos dózist a kezelőorvos állapítja meg. Amennyiben szükséges, a napi dózist többszöri, kisebb elosztásban is be lehet venni, de ez nem kötelező.

Ha gyomorpanasz jelentkezik a készítmény alkalmazását követően, lehetőség van alacsony dózissal kezdeni a kezelést és azt lassan növelni. Enyhe gyomor-bélrendszeri tünetek akár az adag módosítása nélkül is megszűnhetnek.

A kezelés ellenjavallata:

- azathioprin vagy 6-mercaptopurin érzékenység az anamnézisben
- súlyos vírusfertőzés, beleértve a vírus hepatitiseket
- aktív, vagy előzményben szereplő tuberkulózis (TBC)
- súlyos máj-, vagy csontvelő működési zavar, illetve vesebetegség



- daganatos megbetegedés
- hasnyálmirigy gyulladás (akár az előzményben)
- gyengített élő kórokozót tartalmazó oltás (BCG, sárgaláz, himlő, mumpsz, kanyaró, rubeola, influenza) alkalmazása 4 héten belül
- a beteg nem rendelkezik a megfelelő információval a kezeléssel kapcsolatban

Az azathioprinnal kezelt betegek egy részénél (kb. 20%-ban) jelentős **mellékhatások jelentkezhetnek**: gyomor-bél rendszeri tünetek (hányinger, hányás, felhasi fájdalom), allergiás reakció, májkárosodás, hasnyálmirigy gyulladás, a vérképzés zavara a fehér- és vörösvérsejtek, valamint a vérlemezkék számának csökkenésével (csontvelő elégtelenség), kiütések és izomfájdalom. Ebben az esetben **azathioprin intoleranciáról** beszélünk. Ezek a mellékhatások általában az első 1-3 hónapban jelentkeznek, így ebben az időben nagyon fontos a szoros nyomon követés. Az első 8 hétben javasolt hetente vérkép kontrollt végezni. A csontvelő működésének gátlása, ezáltal a vér alakos elemeinek képződési zavara a gyógyszer évekig tartó szedése után is jelentkezhet. Így érdemes három havonta ellenőrizni a vérképet. A mellékhatások általában megszűnnek a gyógyszer elhagyását követően. Ritkán azonban előfordul, hogy egy mellékhatás kórházi felvételt és kezelést igényel. Hosszútávon mellékhatásként jelentkezhet fertőzésekre való fokozott hajlam, valamint a nyirok-, és bőrdaganatok kialakulásának magasabb a kockázata.

Az alábbi figyelmeztető jelek esetén azonnal konzultáljon kezelőorvosával:

Véres széklet – fekete széklet – zúzódás külső ráhatás nélkül – sárgaság – szokatlan ínyvérzés – pontszerű bőrvérzés vagy egyéb kiütések – láz – hidegrázás – köhögés – újonnan jelentkező hasi fájdalom – erős torokfájás – erős izomfájdalom – erős fáradtság és kimerültség – hasmenés jelentős fokozódása – a vizelet mennyiségének vagy színének megváltozása.

Ezek a tünetek az azathioprin súlyos mellékhatásaként jelentkezhetnek. A kezelőorvosa megvizsgálja Önt, és megteszi a szükséges kezeléssel kapcsolatos lépéseket.

Termékenység, várandósság és szoptatás azathioprin kezelés mellett

Fontos, hogy mind a terhesség alatt újonnan felfedezett, mind pedig az gyulladásos bélbetegségek mellett megfogant terhességek esetén **a terhesség és a szoptatás ideje alatt az azathioprin kezelés** (kortikoszteroiddal, vagy anélkül) **folytatódjon** a betegség fellángolásának megelőzésére.

Azathioprin és a terhesség: A gyulladásos bélbetegségek esetén végzett tanulmányok alapján az azathioprinnak **nincs károsító hatása a magzat fejlődésére** [1]. Ugyanakkor, a kezelés felfüggesztése terhesség alatt egyrészt növeli a koraszülés kockázatát [2], másrészt fokozza a betegség fellángolásának lehetőségét [3]. Továbbá **a kezelés nem csökkenti a nők termékenységét és a férfiak nemzőképességét** [4, 5], ezért nem szükséges annak kihagyása a gyermekvállalás tervezésének időszakában sem.

Azathioprin és a szoptatás: Az azathioprin minimális mennyiségben választódik ki az anyatejbe, így **nincs károsító hatása a csecsemőre, ezért a szoptatás biztonságos** [6,7]. A fertőzések kialakulásának



kockázata sem nagyobb azokban a csecsemőkben, akiknek édesanyjuk folyamatos azathioprin kezelésben részesül, összehasonlítva olyan anyák csecsemőivel, akik nem részesülnek azathioprin kezelésben [8,9].

Az alábbi gyógyszereket nagy körültekintéssel kell alkalmazni azathioprin kezelés alatt: ezek a készítmények ugyanis fokozhatják a csontvelőműködés zavarának kialakulását, vagy más, a betegek életét kockáztató mellékhatásokat okozhatnak:

- *Purin származékok (allopurinol, thiopurinol, oxipurinol):* gátolja a 6-mercaptopurin lebomlását, így, ha mindenképp szükséges az egyidejű alkalmazásuk, az azathioprin dózist a negyedére kell csökkenteni
- *ACE-gátlók, indometacin:* a csontvelő depressziót fokozzák
- *Warfarin:* az azathioprin csökkenti az antikoaguláns hatását
- *Aminoszalicilátok:* felerősíthetik az azathioprin által okozott esetleges mieloszuppressziót, ezért, ha az azathioprint aminoszalicilsav-származékokkal (meszazalin, szulfaszalazin) egyidejűleg alkalmazzák, meg kell fontolni az azathioprin kisebb adagban történő alkalmazását
- *Anesztéziához alkalmazott izomlazítók*
- *Infliximab és más immunszuppresszánsok:* együttes alkalmazásuk a limfóma vagy fertőzések kockázatát növeli

Egyéb lehetséges gyógyszer kölcsönhatások:

- *Ribavirin:* C-vírushepatitisz kezelésére a mai napig alkalmazott készítmény, de azathioprinrel együtt használva a vér alakos elemeinek csökkenését okozhatja. Emiatt együttes alkalmazás esetén javasolt kéthetente vérkép kontrollt végezni, és abban az esetben, ha bármelyik alakos elem csökkenése jelentkezik, a ribavirin kezelés felfüggesztése javasolt, majd ezt követően mérlegelni kell az azathioprin kezelés folytatásának kockázatát. Hepatológussal történő konzultáció szintén szükséges az IBD-vel társuló vírushepatitiszes betegek kezelési stratégiájával kapcsolatban.
- *Clozapin, metamizol:* pánцитопéniát, agranulocytosist okozhat.

Az alábbi javaslatokat szintén fontos betartania a kezelés során:

- **Nem javasolt a napozás és a szolárium használata!** Súlyos bőrgyulladást okozhat és növeli a bőrrák kialakulásának kockázatát. Kérjük, használjon magas UV-A faktor számmal rendelkező napozókrémeket, még az árnyékban is! Ha a déli féltekén él/ oda utazik, kérjük maradjon mindig árnyékban, és viseljen hosszú ujjú és szárú ruházatot, valamint kalapot!
- **Bármilyen fertőzés esetén haladéktalanul konzultáljon kezelőorvosával!**

FIGYELEM! Ez rendkívül lényeges torokfájás, láz vagy köhögés esetén (lásd fentebb)!

- Az azathioprin kezelés kezdetén a laborértékek ellenőrzése rendkívül fontos, **8 héten keresztül hetente**. Hosszútávú gyógyszerhasználat esetén **3 havonta vérvétel** szükséges, hogy az azathioprin szedése közben jelentkező mellékhatások idejében felismerhetők legyenek. *Mit is jelent ez az Ön szempontjából? Rendszeres laborvizsgálatoknak kell történnie akkor is, ha Ön tünetmentes.*



- Az azathioprin szedése közben **fogamzásgátlás szükséges**, mivel az esetlegesen fellépő hasmenés gyengítheti a tabletták hatékonyságát. Jelentések szerint az azathioprin-kezelés alatt a méhen belüli fogamzásgátló eszközök elveszíthetik a hatásosságukat, ezért helyettük vagy mellettük más fogamzásgátló módszereket kell használni. **Kérjük keresse fel nőgyógyászát és tájékozódjon az egyéb fogamzásgátlási módszerekről!** Ha az óvintézkedések ellenére mégis bekövetkezik a terhesség a kezelés során, azonnal forduljon orvoshoz a további teendőkkel kapcsolatban! Terhességmegszakítás általában nem szükséges. A vetélés, koraszülés és a fejlődési rendellenességek kockázata alacsony a gyulladáscsökkentő bélbetegségek kezelésére alkalmazott azathioprin dózisok mellett. A betegség súlyos lefolyása, gyakori fellángolások és a remisszió hiánya azonban a terhesség kimenetelére kedvezőtlen hatással lehet.
- Nem ajánlott az élő vírusokat tartalmazó oltások (kanyaró, mumpsz, rubeola, bárányhimlő, sárgaláz) felvétele, amíg szedi a gyógyszert. A kezelés megkezdése előtt ellenőriztesse, hogy a korábban kapott oltásai megfelelő védelmet nyújtanak-e; előfordulhat, hogy ismétlődő oltásra lesz szüksége. (Kérjük egyeztessen védőoltás ambulanciával). Nagyon fontos, hogy a kapott oltások pontosan vezetve legyenek az oltási könyvben.
- Az oltások megvédik Önt számos különböző fertőzéstől – minden fertőzés elkerülése azonban természetesen nem lehetséges.
- Kérjük, mutassa be az oltási könyvét az azathioprin kezelést elrendelő kezelőorvosának.
- A jelenleg rendelkezésre álló adatok szerint a limfóma (nyirokszövetből kiinduló daganat) kockázatának esélye magasabb az azathioprint szedő betegek körében.
- Hosszútávú azathioprin szedés esetén az alábbi **szűrővizsgálatok szükségesek évente**:
 - bőrgyógyászati szűrés (bőrrák szűrés)
 - méhnyakrák szűrés (nők esetén)
 - prosztatatarák szűrés (férfiak esetén)

Ha bármilyen felmerülő kérdése van az azathioprinttel kapcsolatban, kérjük, bátran kérdezze meg kezelőorvosát!

(A tájékoztató nem helyettesíti a gyógyszer hivatalos betegtájékoztatójában leírtakat, annak csupán kiegészítésére szolgál)

IRODALOM

- [1] Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:433-40. doi:10.1038/ajg.2012.430
- [2] Bröms G, Granath F, Stephansson O, et al. Preterm birth in women with inflammatory bowel disease: the association with disease activity and drug treatment. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1462-9. doi:10.1080/00365521.2016.1208269
- [3] Chapman TP, Gomes CF, Louis E, et al. De-escalation of immunomodulator and biological therapy in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:63-79. doi:10.1016/s2468-1253(19)30186-4
- [4] Simsek M, Lambalk CB, Wilschut JA, et al. The associations of thiopurines with male fertility and paternally exposed offspring: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2018;24:192-206. doi:10.1093/humupd/dmx034
- [5] Grosen A, Nersting J, Bungum M, et al. Sperm DNA integrity is unaffected by thiopurine treatment in men with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2019;13:3-11. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy086
- [6] Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1209-13. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03843.x
- [7] Gardiner SJ, Gearry RB, Roberts RL, et al. Exposure to thiopurine drugs through breast milk is low based on metabolite concentration in mother-infant pairs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:453-6. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02639.x
- [8] Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 2011;5:95-100. doi:10.1016/j.crohns.2010.10.005
- [9] de Meij TG, Jharap B, Kneepkens CM, et al. Long-term follow-up of children exposed intrauterine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:38-43. doi:10.1111/apt.12334