

Behandling med thiopuriner og methotrexat til inflammatorisk tarmsygd

Forfattere og korrespondance

Casper Steenholdt, David Haldrup, Elena Akimenko, Henrik Albæk Jacobsen, Marianne Kiszka-Kanowitz, Mark A. Ainsworth (tovholder), Michael Dam Jensen, Mikkel Arne Høj.

Adressen for korrespondance

Mark A. Ainsworth

Afdeling for Medicinske Mavearmsygdomme

Odense Universitetshospital

J.B. Winsløvs Vej 4

5000 Odense C

e-mail: mark.ainsworth@rsyd.dk

Status

Tekststørrelse 8 for dette afsnit

Første udkast:	xx.xx xxxx
Diskuteret på Hindsgavl:	xx.xx xxxx
Korrigeret udkast:	xx.xx xxxx
Endelig guideline:	xx.xx xxxx
Guideline skal revideres senest:	xx.xx xxxx

Afgrænsning af emnet

Guideline omfatter anvendelse af thiopuriner (TP) og methotrexat (MTX) til behandling af patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygd. Specifikt anføres anbefalede indikationer, kontraindikationer, forsigtighedsregler, monitorering under behandling og indikationer for ophør med behandling

Quick-guide

- Thiopuriner kan anvendes som recidivprofylakse ved colitis ulcerosa og Crohns sygd.
- Methotrexat kan anvendes som recidiv profylakse ved Crohns sygd.
- Thiopuriner bør ikke anvendes ved svært nedsat TPMT-aktivitet, aktiv/ikke behandlet cancer eller nylig (<4 uger) vaccination med levende vaccine.

- Methotrexat må ikke anvendes under graviditet eller til patienter med stærkt nedsat nyre- eller leverefunktion.
- For både thiopuriner og methotrexat anbefales tæt blodprøvekontrol, f.eks. hver 2. uge, i første 8-12 uger efter opstart af behandling/justering af dosis. Herefter hver 3.-6. måned.
- Ved bivirkninger samt manglende effekt af thiopuriner anbefales det at måle thiopurin-metabolitterne 6-TGN samt MMP og justere dosis herefter.
- Patienter med tegn på "shunting" (lav 6-TGN og høj MeMP) kan behandles med lav dosis thiopurin i kombination med allopurinol.
- Lav dosis thiopurin i kombination med allopurinol kan anvendes som primær behandling hos patienter med normal TPMT-aktivitet.
- Seponering af thiopuriner/methotrexat anvendt som monoterapi øger risikoen for recidiv, men jævnfør bivirkningsprofilen kan dette overvejes efter længerevarende (3-5 år) klinisk-biokemisk-endoskopisk remission.

Indledning

Baggrund

Konventionelle immunmodulatorer i form af TP (azathioprin (AZA), mercaptopurin (MP)) og methotrexat (MTX) har gennem mere end et halvt århundrede udgjort en hjørnesteen i behandlingen af kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD). Thiopurin nedbrydes via komplekse enzymatiske processer. Tidligere mente man at den anti-inflammatoriske effekt skyldes indarbejdelse af metabolitgruppen, 6-thioguanin nukleotider (6-TGN), som purin-analoger i RNA og DNA, men senere undersøgelser viser at den molekulære

proces er mere kompleks og at immunsuppressionen også sker ved hæmning af Rac¹ aktivering og den efterfølgende induktion af T-celle apoptose.

MTX er en folinsyre antagonist, der bl.a. hæmmer enzymer involveret i de novo biosyntesen af nukleotider og dermed hæmmes DNA-syntese og -reparation samt celleproliferation.^{1, 2}

Formålet med denne guidelines er at give praktisk vejledning tilpasset danske forhold omkring anvendelse af konventionelle immunmodulatorer herunder indikationer, kontraindikationer, overvågning under pågående behandling, anvendelse af TDM, samt eventuelt ophør af behandling.

Definitioner

Fokus i denne guideline er forhold omkring monoterapi med konventionelle immunmodulatorer.

Kombinationsbehandling med nye avancerede lægemidler (biologiske og små molekyler) behandles primært i DSGH guideline om biologisk terapi, og er kun i mindre grad berørt i nærværende guideline.

Immunmodulatorer og fistulerende Crohns sygdom behandles ikke i denne guideline. Der henvises til DSGH's guideline "Diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom".

Forkortelser: TP: thiopuriner, MTX: methotrexat, AZT: azathioprin, MP: mercaptopurin, 6-TGN: tioguanin-6, MMP: methylmercaptopurin, NMSC: non-melanom hudkræft, HSTCL: hepatosplenisk T-celle lymfom, RCT: randomised controlled trial, LDAA: lav dosis thiopurin i kombination med allopurinol, LD-MTX: lavdosis methotrexat

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Vurdering af evidensniveau/evidence level (EL, 1 – 5) og rekommandationsgrad (RG, A-D) følger "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001) http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels)

Litteratur søgningsmetode

Der er taget udgangspunkt i nyeste guidelines fra European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), British Society for Gastroenterology (BSG) og American Gastroenterological Association (AGA) som er

baseret på GRADE metoden og inkluderer grundige litteratursøgninger. Herudover er der udført søgning i Pubmed foretaget 22.04.2024 med MeSH termer "Crohn disease"; Colitis, ulcerative"; "Azathioprine" og "Methotrexate" med anvendelse af filtrene "Practice Guideline", "Randomized Controlled Trial", "Review" og "Systematic Review". Referencelister i identificerede oversigtsarbejder og guidelines er gennemgået for yderligere relevante studier.

Emneopdelt gennemgang

Problemstilling 1: Indikationer for behandling med thiopurin og methotrexat.

Generelt har monoterapi med immunomodulatorer (MTX dog kun ved Crohns sygdom) vist sig at være effektive til fastholdelse af klinisk remission hos steroiddependente patienter med IBD, men *ikke* som remissionsinducerende behandling. Trods den påviste effekt bør det dog altid overvejes om patientens risiko for progression berettiger dette behandlingsvalg sammenholdt med alternative behandlingsstrategier.

Thiopuriner

Crohns sygdom

En Cochrane metanalyse viste ikke statistisk signifikant effekt af TP til induktion af remission ved Crohns sygdom.³ Derimod er der påvist effekt til fastholdelse af klinisk remission (RR 1,19; 95% CI 1,05-1,34; NNT = 9).⁴ Kvaliteten af evidensen blev vurderet som lav. Ligeledes øger AZT effekten af infliximab ved induktion af steroidfri klinisk remission og mukosal heling⁵, men der er ikke evidens for øget effekt af langtidsbehandling hos patienter i stabil remission.⁶ Kombinationsbehandling med AZT og adalimumab har ikke bedre effekt end monoterapi med adalimumab.⁷

Colitis ulcerosa

En systematisk gennemgang af litteraturen og en metaanalyse af to prospektive placebokontrollerede studier (RCT) viste ingen effekt af AZT til induktion af remission hos patienter med colitis ulcerosa.^{8, 9} I to metaanalyser af fire prospektive, randomiserede studier (n = 232) var AZT bedre end placebo til fastholdelse af remission (RR 1.59; 95% CI 1.19-2.11).^{8, 10} I et prospektivt, placebokontrolleret studie var

kombinationsbehandling med AZT og infliximab bedre end monoterapi med infliximab til opnåelse af steroidfri klinisk remission.¹¹ Prospektive data foreligger ikke for kombinationsbehandling med de øvrige biologiske lægemidler.

Methotrexat

Crohns sygdom

Brugen af MTX til induktionsterapi ved Crohns sygdom er omdiskuteret. Effekten er dog blevet undersøgt i en Cochrane analyse¹² samt en dansk metaanalyse², hvor der ikke blev fundet statistisk signifikant effekt.

Effekten af MTX som remissionsbevarende behandling er blevet påvist i flere andre studier^{2, 13, 14} heriblandt en netværksmetaanalyse, (OR 2,4; 95% CI 1,1-4,8).¹⁵ Pga. Varierende biotilgængelighed ved peroral administration, særligt ved doser over 15 mg, anbefales det, at MTX administreres subkutant.¹⁵

Kombinationsbehandling med MTX øger ikke effekten af infliximab.^{2, 16}

Colitis ulcerosa

MTX er ikke virksomt til hverken opnåelse eller fastholdelse af remission og har derfor ingen plads i behandlingen af colitis ulcerosa.^{2, 17-20} Der foreligger ingen prospektive studier, der sammenligner kombinationsbehandling med MTX og biologiske terapi hos patienter med colitis ulcerosa.

Kliniske rekommandationer 1

- TP kan anvendes som remissionsbevarende behandling hos steroiddependente patienter med luminal Crohns sygdom (EL 2B, RG B).
- AZT øger effekten af Infliximab til induktion af steroidfri klinisk remission og mukosal heling hos bionave patienter med moderat til svær Crohns sygdom (EL 1B, RG A).
- MTX kan anvendes som remissionsbevarende behandling hos steroiddependente patienter med luminal Crohns sygdom (EL 2B, RG B).
- AZT kan anvendes til fastholdelse af klinisk remission hos steroiddependent patienter med colitis ulcerosa (EL 2B, RG B).

- AZT øger effekten af infliximab til induktion af steroidfri klinisk remission hos bionave patienter med moderat til svær colitis ulcerosa (EL 1B, RG A).

Problemstilling 2: Kontraindikationer og udredning før behandling

Thiopuriner

Enslydende anbefalinger for screening før opstart af behandling forligger ikke. Følgende rekommandation er primært efter anbefaling fra BSG guidelines²¹

Udredning før behandling:

- Skriftlig og mundtlig information om virkning og bivirkninger på kort og lang sigt.
- TPMT-genotype og evt. fænotype før behandling med TP.²²⁻²⁴
- Eventuelt HIV, HBV og HCV-screening særligt hos risiko-patienter.
- Gennemgang af vaccinationstatus og anbefaling af vaccination mod influenza, pneumokokker, humant papillomavirus (unge) og evt. herpes zoster hos patienter > 50 år (Shingrix)²⁵⁻²⁷ (se DSGH guideline "*Retningslinjer for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF-alfa*").
- Gennemgang af Patobank: Smear, non-malign melanom hudkræft og evt. andre kræftformer.

Kontraindikationer:

- TPMT deficiency (risiko svær knoglemarvs depression) ved thiopurinbehandling.
- Levende vacciner inden for de sidste 4 uger.
- Ny/aktiv cancer.

Forsigtighed:

- Celleforandringer ved smear (se patobank). Ved lette forandringer kan thiopurin evt. fortsættes under tæt kontrol ved gynækolog.
- Non-melanom hudkræft (se patobank). Ved lette forandringer kan thiopurin ev.t fortsættes under tæt kontrol ved dermatolog.
- 65 år (øget risiko for infektioner og lymfom).
- Behandling med Allopurinol (thiopurin-dosis reduceres til 25-33%).
- Cancer < 5 år.

Methotrexat

Udredning før behandling:

Generelt som TP. Dog fokus på udelukkelse af graviditet hos fertile kvinder. TPMT-undersøgelse ikke relevant.

Kontraindikationer (skal også monitoreres under pågående behandling):

- Graviditet og amning. Seponering af MTX anbefales 6 måneder inden konception.^{21, 28-30} Mænd behøver ikke at pause MTX i forbindelse med forsøg på graviditet da sædkvaliteten ikke påvirkes.²¹
- Stærk nedsat nyrefunktion.
- Lever cirrose, pågående alkoholmisbrug.
- Levende vacciner inden for de sidste 4 uger.

Forsigtighed:

- MTX påvirker ikke nyrefunktionen i sig selv, men da MTX udskilles hovedsageligt igennem nyrene, øger nyresvigt risiko for og sværhedsgrad af bivirkninger.³¹

Kliniske rekommandationer 2

Thiopuriner

- TPMT måles. CAVE thiopurin ved svært nedsat TPMT-aktivitet (EL 2c, RG B).
- TP må ikke anvendes til patienter med aktiv/ikke behandlet cancer (EL 4, RG C). Efter endt succesfuld behandling kan TP anvendes under hensyntagen til den enkelte patients risiko for tilbagefald, herunder type af cancer. Bør håndteres ved tværfaglig MDT (EL4, RG C).
- TP bør anvendes med forsigtighed hos patienter med præmaligne tilstande som cervical dysplasi (EL 4, RG C). Deltagelse i det landsdækkende screeningsprogram for livmoderhalskræft anbefales.
- Ved lette cervix-celleforandringer kan patienten forsætte TP-behandling ved tæt kontakt til gynækolog. Ved high gradedysplasi eller malignitet bør TP-behandling ophøre (EL 5, RG D).
- Vaccination mod influenza, pneumokokker, humant papillomavirus og evt. herpes zoster hos patienter > 50 år anbefales (EL 5, RG D).

Methotrexat

- MTX må ikke anvendes under graviditet (EL 2c, RG B).

- MTX bør ikke anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion med eGFR under 30 ml/min (EL 5, RG D).

Thiopuriner og methotrexat

- Levende vacciner bør ikke anvendes under behandling med (og 4 uger efter) MTX eller TP (EL 3, RG C).
- Forud for behandling med TP eller MTX bør ovenfor anførte screeningsprogram udføres (måling af TPMT-status dog kun for TP) (EL 4, RG C).

Problemstilling 3. Monitorering af patienter i behandling (inkl. måling af metabolitter)

Thiopurin

Der anbefales en tæt biokemisk kontrol med blodprøver (hæmatologi, væsketal, levertal og amylase) efter opstart af behandling samt ved øgning af dosis. Det præcise interval for blodprøve-monitorering divergerer i diverse guidelines.^{21, 32} Der er størst risiko for toksiske bivirkninger ifm. behandlingsstart, men sådanne kan forekomme under hele forløbet.³³ Blodprøve-monitorering bør derfor også foretages kontinuerligt.³⁴ I et mindre hollandsk single-center studie (n=85) blev der dog ikke påvist nogen øget risiko ved at reducere det biokemiske screeningsinterval til to gange årligt hos stabile patienter i remission, der havde været i stabil TP behandling i minimum 6 måneder.³⁵

Bivirkninger til TP er hyppige og i kohorte studier ophører ca. 25-33 % med behandling pga. af bivirkninger.³⁶ ³⁷ De typiske bivirkninger er kvalme/opkast, influenzalignende symptomer, lever- og knoglemarvspåvirkning samt pancreatitis. I bilag 1 adapteret fra de britiske guidelines²¹, er der fremsat forslag til håndtering af de typiske bivirkninger og komplikationer.

I tillæg til den biokemiske monitorering kan der foretages måling af TP -metabolitterne tioguanin-6 (6-TGN) samt methylmercaptopurin (MMP). Der er ikke evidens for proaktiv drug monitorering (TDM), mens en reaktiv måling af metabolitter hos de patienter, der oplever bivirkninger eller manglende effekt må anbefales^{21, 32} mhp. at sikre compliance, dosisoptimering og evt. omlægning af medicin ved tegn på forhøjede 6-TGN-værdier eller shunting/hypermetabolisering (Tabel 1).

Den anbefalede koncentration af den aktive metabolit 6-TGN er på mellem 235-450 pmol/8 x 10⁸ erythrocytter. Værdier over 450 pmol/8 x 10⁸ erythrocytter er associeret til myelosuppression.³⁸

MMP er et restprodukt i omsætningen af TP og høje værdier er associeret til hepatotoksicitet. Forskellige cut-off værdier er nævnt i litteraturen. En artikel i Ugeskriftet for læger nævner 1000-2000 pmol/8 x 10⁸ erythrocytter³⁹ mens andre studier samt guidelines nævner koncentrationer > 5700 pmol/8 x 10⁸ erythrocytter²¹.⁴⁰ Ligeledes har et studie påvist, at en ratio MMP: 6-TGN > 11 kan tyde på shunting.⁴¹ *Shunting* fænomenet skyldes en enzymatisk omsætning, hvor der produceres uforholdsmæssigt meget MMP ift. 6-TGN, hvorved risikoen for bivirkninger samt manglende effekt forøges (Tabel 1).

Dermatologisk monitorering

Der er øget risiko for non-melanom hudkræft hos patienter i behandling med TP. Der bør vejledes i brug af solbeskyttelse samt henvises til dermatolog på lav indikation.⁴²

Gynækologisk monitorering

Kvinder i TP-behandling bør anbefales at deltage i det nationale screeningsprogram for livmoderhalskræft da der kan være øget risiko for svær dysplasi samt cancer associeret til TP. I en metaanalyse blev der fundet en OR på 1.34 (95% CI 1.23 to 1.46) hos IBD-patienter i TP-behandling.⁴³

TGN (pmol/8×10⁸ erythrocytter)	MMP (pmol/8×10⁸ erythrocytter)	Fortolkning	Overvej ændring af behandling
<i>Ikke påvist</i>	Ikke påvist	Dårlig/varierende overholdelse	Patientoplysning Sjældent dårlig absorption
<i>Lav (<235)</i>	Lav/normal (<5700)	Subterapeutisk dosering	Opjuster dosis og gentag metabolitter
<i>Lav (<235)</i>	Høj (>5700 eller MMP: TGN >11)	Thiopurinhypermetylator/shunting (forekommer hos op til 20% af patienter med normal TPMT)	Reducer dosis til 25– 33% + start allopurinol 100 mg/dag, gentag derefter metabolitter
<i>Terapeutisk (235–450)</i>	Normal (<5700)	Terapeutisk (hvis der er respons) Thiopurinresistent (hvis der ikke er respons)	Hvis der er respons, fortsæt med nuværende dosis Hvis der ikke er respons, skift lægemiddelkategori
<i>Terapeutisk (235–450)</i>	Høj (>5700)	Mulig supraterapeutisk dosering	Forsøg dosisreduktion og gentag om 4 uger. Hvis der ikke er respons og TGN er i den lave ende af normalområdet, overvej lav dosis AZT med allopurinol som beskrevet ovenfor
<i>Høj (>450)</i>	Høj (>5700)	Supraterapeutisk dosering	Reducer dosis og gentag metabolitter

Tabel 1: Thiopurinmetabolitter

MMP, methylmercaptopurin nukleotider; TGN, 6-thioguanin nukleotider; TPMT, thiopurin methyltransferase.

Adapteret fra Goel et al.⁴⁴

Methotrexat (brug af lave doser methotrexat (LD-MTX))

Overordnet er sikkerhedsprofilen af LD-MTX på niveau med TP, dog med lidt andet fokus indenfor monitorering.²¹ Toksiske bivirkninger omfatter gastrointestinale, knoglemarv, lever og lungemæssige bivirkninger. Derudover vil infektion- og malignitetsrisici blive berørt.

Biokemisk kontrol

For praktiske formål foreslås at have samme blodprøvekontrol både til thiopurinkontrol og MTX, se thiopurinkontrol.

Bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger (kvalme, opkastning, mild slimhindebetændelse), træthed, hovedpine samt levertoksicitet kan reduceres ved administration af folinsyre, hvor enten 1 mg dagligt eller 5 mg om ugen dagen efter MTX injektion bruges.^{21, 28, 30, 45}

Knoglemarvspåvirkning i form af pancytopeni, anæmi, leukopeni eller trombopeni.

Levertoksicitet: kun 5% bliver nødt til at stoppe behandlingen af denne baggrund. Patienter med registreret forhøjet niveau af aminotransferaser indenfor 6 måneder forud opstart af MTX bærer største risiko.⁴⁶

Kortvarig og selvlimiterende stigning i aminotransferase niveau ses især i de første dage efter MTX-administration, og blodprøvekontrol 1 – 2 dage efter MTX-injektion bør derfor undgås.^{31, 47}

Ved stigning af aminotransferaser over 2 – 3 x over normalgrænse anbefales det at pausere MTX.^{21, 28-30}

Efter normalisering af blodprøver kan genoptagelse af behandling (med nedsat dosis, 15 mg om ugen) forsøges.

Tidligere har man vurderet at langvarig MTX-behandling var forbundet med 5% risiko for udvikling af leverfibrose. Nyere studier tyder dog på at denne risiko er overestimeret. Patienter med metabolisk sygdom med MAFLD bærer dog risiko for udvikling/forværring af fibrose under MTX-behandling og i denne gruppe kan foreslås brug af FIB-4 måling og evt. leverelasticitet.^{21, 48}

Pulmonal toksicitet forekommer hos mindre end 8% af patienterne og viser sig i form af akut interstitial pneumonitis. Tilstanden er som regel reversibel efter MTX stop, men kan også kræve behandling med steroid. Baseline røntgen thorax skal derfor forelægges inden opstart af MTX.²⁸

Infektionsrisiko: lavt dosis MTX vurderes som lavt immunsupprimerende.^{28, 29, 49}

Malignitetsrisiko: Patienter behandlet med MTX kan have øget risiko for non-melanom hudkræft (NMSC).^{42,}

^{50, 51} Der er ikke påvist øget risiko for øvrig tumores.^{42, 47, 50}

Terapeutisk drug monitorering (TDM) ved LD-MTX)

Der foreligger ikke evidens for anvendelse af terapeutisk drug monitorering for MTX .

Kliniske rekommandationer 3

Fælles for TP og methotrexat

- Ved opstart samt dosisøgning anbefales biokemisk kontrol f.eks. hver 2. uge de første 8-12 uger og herefter, hver 3-6 måned (EL 3, RG A).

Thiopuriner

- Det anbefales at måle thiopurin-metabolitterne 6-TGN samt MMP, ved bivirkninger samt manglende behandlingseffekt (EL 2, RG B).
- Kvinder i behandling med TP bør anbefales at deltage i det nationale screeningsprogram for livmoderhalskræft (EL 3, RG A).
- Patienter i thiopurinbehandling orienteres om øget risiko for NMSC og vejledes i grundig brug af solbeskyttelse samt henvises til dermatolog på lav indikation (EL 3, RG B).

Methotrexat

- For at reducere bivirkninger, anbefales det at patienter i behandling med samtidig behandles med folinsyre (enten 1 mg dgl. eller 5 mg om ugen dagen efter MTX-administration) (EL 2, RG B).
- MTX pauseres ved mistanke om interstitial pneumonitis (EL 3, RG B).
- FIB-4 og evt. elastografi bør overvejes hos patienter med MAFLD (EL 2, RG D).
- Patienter informeres om en mulig øget risiko for NMSC (EL 3, RG B).

Problemstilling 4: Ophør med behandling

Ved seponeringsforsøg introduceres øget risiko for sygdomsopblussen, hvorfor en individualiseret tilgang og tæt dialog mellem læge og patient tilrådes som grundlag for beslutningen. Risikoen for recidiv er særligt øget såfremt behandlingen seponeres under aktiv sygdom, og det er således en forudsætning, at patienten er i længerevarende klinisk-biokemisk-endoskopisk remission.⁵² Internationale selskabers specifikke anbefalinger er divergerende.^{8, 21, 29, 53-55}

7 placebo-kontrollerede RCT'er har undersøgt seponering af konventionelle immunmodulatorer (TP n=6, MTX n=1) anvendt som monoterapi (Crohns sygdom n=334, colitis ulcerosa n=67),⁵⁶⁻⁶² og metaanalyse viste signifikant øget risiko for tilbagefald indenfor 2 år (RR 1,85 [1,44-2,38]).^{6, 63} RCT-studier har vist, at ophør af TNF-hæmmer (IFX) og fortsat thiopurinbehandling efter 6-12 måneders remission resulterer i signifikant øget

1-års recidivrisiko (RR 2,4 [1,4-4,0]).⁶⁴ 5 RCT'er heraf 4 hos Crohns sygdom har imidlertid vist, at der ikke er øget recidivrisiko ved ophør med thiopurinbehandling og fortsat TNF-hæmmer-behandling efter >6 måneders kombinationsterapi (RR 1,2 [0,7-1,8]).⁶⁴⁻⁶⁹ Der foreligger ikke RCT studier, der adresserer optimal strategi for monitorering efter behandlingsophør.^{21, 54, 55, 70, 71}

Kliniske rekommandationer 4

- Seponering af konventionelle immunmodulatorer anvendt som monoterapi øger risikoen for recidiv, men jævnfør bivirkningsprofilen kan dette overvejes efter længerevarende (3-5 år) klinisk-biokemisk-endoskopisk remission. Beslutningen baseres på patientens risikoprofil og risikovillighed (EL 3, RG C).
- Yngre thiopurinbehandlede mænd <35 år udgør en særlig risikogruppe for hepatosplenisk T-celle lymfom (HSTCL), hvorfor seponering anbefales efter 2 års behandling ud fra et forsigtighedsprincip.⁷² (EL 3, RG C)
- Ophør af thiopurin anvendt i kombination med TNF-hæmmer øger ikke risikoen for recidiv efter 6 måneder, hvorfor der kan gøres seponeringsforsøg under hensyntagen til patientens risikoprofil (EL 2, RG B).
- Seponering af konventionelle immunmodulatorer anvendt i kombination med øvrige biologiske og nye småmolekylære lægemidler er ikke undersøgt.
- Efter seponering anbefales en pragmatisk intensiveret overvågningsstrategi f.eks. hver 3. måned i det første år med både klinisk og objektiv sygdomsvurdering (f.eks. CRP, fæces calprotektin, ultralyd, endoskopi). (EL 5, RG D)

Problemstilling 5: Lav dosis Thiopurin i kombination med Allopurinol (LDAA)

Tillæg af allopurinol til lavdosis thiopurin (25-33 % af vanlig dosis) øger niveauet af den aktive metabolit 6-TGN, samtidig reduceres niveauet af MeMP og de deraf relaterede bivirkninger, hvilket er vist i talrige mindre studier. En større retrospektiv opgørelse af LDAA anvendt som "first-line therapy", viste at patienter som startede direkte i LDAA sammenlignet med AZA monoterapi havde bedre klinisk effekt.⁷³

I 3 randomiserede studier er effekten af LDAA sammenlignet med AZA hos patienter med normal TPMT⁷⁴⁻⁷⁶, heraf viser 2 studier at signifikant flere patienter i klinisk remission efter henholdsvis 26 og 52 uger i LDAA-gruppen. I det 3. studie var forskellen dog ikke signifikant.

Samlet viser studierne at anvendelse af LDAA som første linje terapi hos patienterne med normal TPMT øger effekten, mindsker behovet for dosis-justering og metabolit-måling⁷³⁻⁷⁵. Risikoen for bivirkninger ved LDAA var ikke sammenlignet med monoterapi. Det er estimeret at 15-20 % flere patienter kan få effekt af AZA ved anvendelse af LDAA.⁷⁷

Kontrol, amning og graviditet

Kontrol af patienter i LDAA følger retningslinjer for patienter i monoterapi.

Erfaring med LDAA under graviditet og amning er sparsom, men antallet af gravide i denne behandling er voksende. Der er ikke rapporteret fosterskadelig effekt hos IBD-patienter. Patienter skal informeres om manglende viden på området, men velbehandlede kvinder med graviditetsønske/gravide anbefales at fortsætte LDAA, da opblussen i IBD under graviditet potentielt kan skade fosteret. American Academy of Pediatrics klassificerer Allopurinol som kompatibel med amning.⁷⁸

Kliniske rekommandationer 5:

Den nuværende, omend sparsomme, evidens viser at LDAA-behandling øger effekten uden at øge bivirkningsfrekvensen. Desuden mindskes behovet for dosisjusteringer og metabolitmåling.

- Ved indikation for thiopurinbehandling hos patienter med normal TPMT kan LDAA opstartes som første linje behandling (EL 1, RG 2).
- Patienter med lav 6-TGN og høj MeMP bør skiftes til LDAA (EL 2, RG 2).
- Anbefalet start dosis: AZT 50 mg i kombination med Allopurinol 100 mg. Dosis af AZA kan øges til 75 mg dagligt, hvis 6-TGN ikke er i niveau. Dosering titreres i forlængelse af repetitive TDM-målinger (steady state opnås typisk 8-12 uger efter dosisændringer). Højere dosis er sjældent nødvendigt (EL 5 RG D).

Bilag 1

Håndtering af bivirkninger ved thiopuriner

Bugspytkirtelbetændelse:

- Giv ikke AZA eller MP igen, selv ved lav dosis. Høj risiko for tilbagevenden

➤ **Kvalme og opkastning:**

- Prøv at skifte fra AZA til MP; eller fortsæt behandlingen med opdelt dosering

- Hvis det gentager sig, overvej lav dosis (25–33% af standarddosis) AZA eller MP+allopurinol 100mg

➤ **Influenzalignende symptomer:**

- Det er usandsynligt at blive løst ved at skifte fra AZA til MP; noget evidens for AZA/MP+allopurinol 100mg

- Ved tidligt og overbevisende hypersensibilitetsreaktion, er der høj risiko for tilbagevenden, så overvej skift til alternativ lægemiddelklasse

➤ **Nyopståede unormale leverprøver:**

- Stop og tjek thiopurinemetabolitter
- Afvent indtil leverprøveabnormaliteten er ophørt
- Hvis det ikke løser sig, udred som sædvanligt
- Når det er løst, genstart med lav dosis AZA/MP+allopurinol 100mg. Sandsynligheden for effekt er særlig stor, hvis metabolitterne indikerer hypermethylering (høje MMP-niveauer)

➤ **Myelotoksicitet:**

- Tjek thiopurinemetabolitter og juster dosis i henhold til tabel x
- Overvåg hvide blodlegemer tæt
- Hvis det totale antal hvide blodlegemer er $<3.5 \times 10^9 /L$ eller neutrofile $<2 \times 10^9 /L$, pauser thiopurin, indtil prøverne er over dette niveau
- Ves neutrofile $<1 \times 10^9 /L$, skal patienterne varsles og kontaktes obs neutropen feber
- Hvis TGN er højt, genstart derefter ved lavere dosis, efter normalisering af blodprøver, og overvåg hæmatologi og thiopurinemetabolitter tæt
- Hvis MMP er højt, overvej derefter at genstarte thiopurin i lav dosis med allopurinol 100mg
- Hvis TGN er lavt eller normalt, er der risiko for fornyet toksicitet, hvor thiopuriner må seponeres

AZA, azathioprin; MP, mercaptopurin; AZA/MP, azathioprin eller mercaptopurin;; M tMP, methylmercaptopurin-nukleotider; TGN, 6-thioguanin-nukleotider

Litteratursøgning og referencer

1. Coskun M, Steenholdt C, de Boer NK, Nielsen OH. Pharmacology and Optimization of Thiopurines and Methotrexate in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:257-74.
2. Nielsen OH, Steenholdt C, Juhl CB, Rogler G. Efficacy and safety of methotrexate in the management of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *EClinicalMedicine* 2020;20:100271.
3. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD000545.
4. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD000067.
5. Colombel JF, Sandborn W, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-1395.
6. Boyapati RK, Torres J, Palmela C, et al. Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD012540.
7. Chalhoub JM, Rimmani HH, Gumaste VV, Sharara AI. Systematic Review and Meta-analysis: Adalimumab Monotherapy Versus Combination Therapy with Immunomodulators for Induction and Maintenance of Remission and Response in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1316-1327.
8. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16:2-17.
9. van Gennep S, de Boer NK, D'Haens GR, Lowenberg M. Thiopurine Treatment in Ulcerative Colitis: A Critical Review of the Evidence for Current Clinical Practice. *Inflamm Bowel Dis* 2017;24:67-77.
10. Timmer A, Patton PH, Chande N, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD000478.
11. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400 e3.
12. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD003459.
13. Lémann M, Zenjari T, Buhnik Y, et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1730-1734.
14. Feagan B, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995;332:292-297.
15. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:344-54 e5; quiz e14-5.
16. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:681-688 e1.
17. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in Chronic Active Ulcerative Colitis: A DoubleBlind, Randomized, Israeli Multicenter Trial. *Gastroenterology* 1996;110:1416-21.
18. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2016;150:380-8 e4.
19. Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo in Maintaining Steroid-Free Response or Remission in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2018;155:1098-1108 e9.
20. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, et al. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD007560.
21. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:s1-s106.
22. Gutiérrez-Valencia M, Leache L, Saiz LC, et al. Role of Pharmacogenomics in the Efficacy and Safety of Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2023;57:671-685.

23. Coenen MJ, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, et al. Identification of Patients With Variants in TPMT and Dose Reduction Reduces Hematologic Events During Thiopurine Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2015;149:907-17 e7.
24. Winter RW, Larsen MD, Magnussen B, et al. Birth outcomes after preconception paternal exposure to methotrexate: A nationwide cohort study. *Reprod Toxicol* 2017;74:219-223.
25. Khan N, Wang L, Trivedi C, et al. Efficacy of Recombinant Zoster Vaccine in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:1570-1578 e1.
26. Kochhar GS, Desai A, Caldera DF, et al. Effectiveness of recombinant zoster vaccine (RZV) in patients with inflammatory bowel disease. *Vaccine* 2021;39:4199-4202.
27. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087-96.
28. Singh S, Proctor D, Scott FI, et al. AGA Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2021;160:2512-2556 e9.
29. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14:4-22.
30. Siegfried EC, Arkin LM, Chiu YE, et al. Methotrexate for inflammatory skin disease in pediatric patients: Consensus treatment guidelines. *Pediatr Dermatol* 2023;40:789-808.
31. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, et al. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep* 2020;47:4699-4708.
32. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017;153:835-857 e6.
33. Lewis JD, Abramson O, Pascua M, et al. Timing of myelosuppression during thiopurine therapy for inflammatory bowel disease: implications for monitoring recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1195-201; quiz 1141-2.
34. Ledingham J, Gullick N, Irving K, et al. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:865-868.
35. Jansen FM, Smits LJT, Thomas PWA, et al. Feasibility of Reduced Clinical Monitoring in Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Thiopurine Therapy. *Dig Dis Sci* 2023;68:2936-2945.
36. Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, et al. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:331-42.
37. Verstockt B, Boets L, Sabino J, et al. Thiopurine monotherapy has a limited place in treatment of patients with mild-to-moderate Crohn's disease. *Gut* 2021;70:1416-1418.
38. Gargallo-Puyuelo CJ, Laredo V, Gomollon F. Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease. How to Optimize Thiopurines in the Biologic Era? *Front Med (Lausanne)* 2021;8:681907.
39. Zhao M, Wewer MD, Bjerrum JT, et al. Praktisk anvendelse af thiopuriner hos patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme. *Ugeskr Laeger* 2022;184:V09210706.
40. Dubinsky M, Lamothe S, Y. YH, et al. Pharmacogenomics and Metabolite Measurement for 6-Mercaptopurine therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2000;118:705-713.
41. Derijks LJ, Gilissen LP, Engels LG, et al. Pharmacokinetics of 6-thioguanine in patients with inflammatory bowel disease. *Ther Drug Monit* 2006;28:45-50.
42. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, et al. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2023;17:827-854.
43. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1089-97.
44. Goel RM, Blaker P, Mentzer A, et al. Optimizing the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6:138-46.
45. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020;158:1465-1496 e17.
46. Nakafero G, Grainge MJ, Williams HC, et al. Risk stratified monitoring for methotrexate toxicity in immune mediated inflammatory diseases: prognostic model development and validation using primary care data from the UK. *BMJ* 2023;381:e074678.
47. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2020;172:369-380.
48. Atallah E, Grove JI, Crooks C, et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *J Hepatol* 2023;78:989-997.

49. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, diagnosis, and Management of infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021;15:873-913.
50. Vanni KMM, Berliner N, Paynter NP, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate in a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial: Adjudicated Hematologic and Skin Cancer Outcomes in the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *ACR Open Rheumatol* 2020;2:697-704.
51. Nakafero G, Card T, Grainge MJ, et al. Risk-stratified monitoring for thiopurine toxicity in immune-mediated inflammatory diseases: prognostic model development, validation, and, health economic evaluation. *EClinicalMedicine* 2023;64:102213.
52. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis* 2023;17:1-27.
53. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2018;12:17-31.
54. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020;158:1450-1461.
55. Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2021;160:2496-2508.
56. Feagan B, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A Comparison of Methotrexate with Placebo for Maintenance of Remission in Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2000;342:1627-32.
57. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, et al. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1147-52.
58. Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey C, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992;305:20-22.
59. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005;128:1812-8.
60. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, et al. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's Disease. *Lancet* 1978;312:955-57.
61. Wenzl HH, Primas C, Novacek G, et al. Withdrawal of long-term maintenance treatment with azathioprine tends to increase relapse risk in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2015;60:1414-23.
62. Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-78.
63. Dohos D, Hanak L, Szakacs Z, et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of immunomodulator or biological withdrawal from mono- or combination therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:220-233.
64. Katibian DJ, Solitano V, Polk DB, et al. Withdrawal of Immunomodulators or TNF Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases in Remission on Combination Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:22-33.e6.
65. Louis E, Resche-Rigon M, Laharie D, et al. Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:215-227.
66. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-1868.
67. Kierkus J, Iwanczak B, Wegner A, et al. Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:580-5.
68. Roblin X, Boschetti G, Williet N, et al. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:142-149.
69. Hisamatsu T, Kato S, Kunisaki R, et al. Withdrawal of thiopurines in Crohn's disease treated with scheduled adalimumab maintenance: a prospective randomised clinical trial (DIAMOND2). *J Gastroenterol* 2019;54:860-870.

70. Ananthakrishnan AN, Nguyen GC, Bernstein CN. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. *Gastroenterology* 2021;160:445-451.
71. Noor NM, Sousa P, Bettenworth D, et al. ECCO Topical Review on Biological Treatment Cycles in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2023;17:1031-1045.
72. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:36-41 e1.
73. van Liere E, Bayoumy AB, Mulder CJJ, et al. Azathioprine with Allopurinol Is a Promising First-Line Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci* 2022;67:4008-4019.
74. Kiszka-Kanowitz M, Theede K, Mertz-Nielsen A. Randomized clinical trial: a pilot study comparing efficacy of low-dose azathioprine and allopurinol to azathioprine on clinical outcomes in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1470-1475.
75. Kiszka-Kanowitz M, Theede K, Thomsen SB, et al. Low-dose azathioprine and allopurinol versus azathioprine monotherapy in patients with ulcerative colitis (AAUC): An investigator-initiated, open, multicenter, parallel-arm, randomised controlled trial. *EClinicalMedicine* 2022;45:101332.
76. Vasudevan A, Con D, De Cruz P, et al. Clinical trial: Combination allopurinol-thiopurine versus standard thiopurine in patients with IBD escalating to immunomodulators (the DECIDER study). *Aliment Pharmacol Ther* 2024;59:504-514.
77. Turbayne AK, Sparrow MP. Low-Dose Azathioprine in Combination with Allopurinol: The Past, Present and Future of This Useful Duo. *Digestive Diseases and Sciences* 2022;67:5382-5391.
78. Simsek M, Opperman RCM, Mulder CJJ, et al. The teratogenicity of allopurinol: A comprehensive review of animal and human studies. *Reprod Toxicol* 2018;81:180-187.