

Behandling med thiopuriner og methotrexat til inflammatorisk tarmsygdom

Forfattere og korrespondance

Casper Steenholdt, David Haldrup, Elena Akimenko, Henrik Albæk Jacobsen, Johan Burisch, Mark A. Ainsworth (tovholder), Michael Dam Jensen, Mikkel Arne Høj.

Adressen for korrespondance

Mark A. Ainsworth

Afdeling for Medicinske Mavearmsygdomme

Odense Universitetshospital

J.B. Winsløws Vej 4

5000 Odense C

e-mail: mark.ainsworth@rsyd.dk

Status

Tekststørrelse 8 for dette afsnit

Første udkast:	Juni 2024
Diskuteret på Hindsgavl:	13. september 2024
Korrigeret udkast:	Marts 2026
Endelig guideline:	Juni 2026
Guideline skal revideres senest:	Juni 2030

Afgrænsning af emnet

Guideline omfatter anvendelse af thiopuriner (TP) (omfattende azathioprin (AZA) og mercaptopurin (MP)) samt methotrexat (MTX) til behandling af patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Specifikt anføres anbefalede indikationer, kontraindikationer, forsigtighedsregler, monitorering under behandling og indikationer for ophør med behandling. Om end visse forhold er bedst belyst for AZA og kun i mindre grad for MP omtales de to stoffer under den samlede betegnelse TP, idet AZA er et prodrug for MP.

Quick-guide

Indikationer:

- TP (AZA 2,0-2,5 mg/kg daglig, MP 1,0-1,5 mg/kg daglig) kan anvendes som remissionsbevarende behandling hos steroiddependente patienter med luminal Crohns sygdom (EL 2B, RG B).
- TP øger effekten af infliximab til induktion af steroidfri klinisk remission og mukosal healing hos bionative patienter med moderat til svær luminal Crohns sygdom (EL 1B, RG A).
- MTX (25 mg i.m. ugentligt i 12 uger efterfulgt af 15 mg i.m. ugentligt) kan anvendes som remissionsbevarende behandling hos steroiddependente patienter med luminal Crohns sygdom (EL 2B, RG B).
- TP kan anvendes til fastholdelse af klinisk remission hos steroiddependente patienter med colitis ulcerosa (EL 2B, RG B).
- TP øger effekten af infliximab til induktion af steroidfri klinisk remission hos bionative patienter med moderat til svær colitis ulcerosa (EL 1B, RG A).
- Det bør altid overvejes om patientens risiko for progression berettiger valg af TP eller MTX sammenholdt med alternative behandlingsstrategier (EL 1, RG A).

Før behandling

Thiopuriner

- Før behandling med TP bør der foreligge TPMT fæno- eller genotype samt hæmatologi, væsketal og lever-galdetal. Generelt anbefales at screene for HBV, HCV og HIV inden påbegyndelse af TP-behandling. Især hos yngre mænd kan screening for EBV overvejes
- Ved svært nedsat TPMT-aktivitet (mindre end 2 IU/ml) eller homozygoti for lavaktivitets-alleler bør TP ikke anvendes. Ved nedsat TPMT-aktivitet (6-9 U/ml) eller 1 lavaktivitets-allel bør kun gives halvdelen af den normale dosis (EL 2c, RG B).
- TP bør 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).
- TP bør anvendes med forsigtighed hos ældre (over 65) grundet øget risiko for malignitet. (EL 3, RG B).)
- TP bør anvendes med forsigtighed hos yngre mænd (under 35) grundet risiko for HSTCL. Hos yngre mænd som er EBV negative bør TP undgås (EL 3 RG C).
- Patienter i TP-behandling skal 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

- Forud for behandling med MTX bør samme biokemiske screening som for TP (fraset måling af TPMT-status) foreligge (EL 4, RG C).
- 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).
- MTX bør kun anvendes med forsigtighed hos patienter med præ-eksisterende leversygdom (inkl. MAFLD) eller risiko for sådan. Hos disse patienter anbefales non-invasiv vurdering af fibrosegrad (FIB-4, evt. elastografi) forud for behandling (EL 4, RG D)

Thiopuriner og methotrexat

- Der anbefales vaccination mod influenza, pneumokokker, humant papillomavirus og evt. herpes zoster (hos patienter > 50 år) (EL 5, RG D).
- Levende svækkede vacciner bør ikke anvendes under behandling med MTX eller TP (og 3 måneder efter endt behandling). Behandling med TP og MTX bør tidligst påbegyndes 4 uger efter vaccination med levende svækkede vacciner (EL 3, RG C).

Under behandling

Thiopuriner og MTX

- Ved opstart samt dosisøgning anbefales for både TP og MTX biokemisk kontrol f.eks. hver 2. uge de første 8(-12) uger og herefter, hver 3-6 måned (EL 3, RG A).
- TP og MTX er associeret med potentielt livsfarlige bivirkninger relateret til knoglemarv, lever og pancreas. Patienter skal informeres grundigt om disse, herunder symptomer som skal føre til henvendelse til læge. Håndteringen af de enkelte bivirkninger er anført i bilag 1 ((EL 5, RG B)

Thiopuriner

- Det anbefales at måle thiopurin-metabolitterne 6-TGN samt MMP, ved bivirkninger samt manglende behandlingseffekt af TP (EL 2, RG B).
- TP behandlede patienter med tegn på "shunting" (lav 6-TGN og høj MMP) kan behandles med lav dosis TP (25-33% af vanlig dosis) i kombination med allopurinol (100 mg daglig).
- Kvinder i behandling med TP bør anbefales at deltage i det nationale screeningsprogram for livmoderhalskræft (EL 3, RG A).
- Ved lette cervix-celleforandringer kan patienten fortsætte TP-behandling ved tæt kontakt til gynækolog. Ved high-grade dysplasi eller malignitet bør TP-behandling ophøre (EL 5, RG D).

Methotrexat

- For at reducere bivirkninger til MTX, anbefales det at patienter samtidig behandles med folinsyre (enten 1 mg daglig eller 5 mg om ugen dagen efter MTX-administration) (EL 2, RG B).
- MTX pauseres ved mistanke om interstitial pneumonitis (EL 3, RG B).
- Hos patienter med præ-eksisterende leversygdom, inkl. MAFLD, der behandles med MTX, foreslås regelmæssig non-invasiv vurdering af fibrosegrad vha. (FIB-4, evt. elastografi), f.eks. årligt (EL 4, RG D)

Ophør med behandling

- Seponering af konventionelle immunmodulatorer anvendt som monoterapi øger risikoen for recidiv, men jævnfør bivirkningsprofilen bør dette overvejes efter længerevarende (3-5 år) klinisk-biokemisk-

endoskopisk remission. Beslutningen baseres på en samlet afvejning af risici ved fortsat behandling over for risici ved evt. tilbagefald og involverer naturligt patientens præferencer. Ved tilbagefald kan genoptagelse af samme behandling ofte være effektiv. (EL 3, RG C).

- Yngre TP-behandlede mænd <35 år udgør en særlig risikogruppe for hepatosplenisk T-celle lymfom (HSTCL), hvorfor seponering anbefales efter 2 års behandling ud fra et forsigtighedsprincip.¹ (EL 3, RG C)
- Ophør af TP 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 de øvrige biologiske og nye småmolekylære lægemidler er ikke undersøgt.
-  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)

Lav dosis thiopurin i kombination med allopurinol (LDAA)

- Ved indikation for TP-behandling hos patienter med normal TPMT fæno- eller genotype kan LDAA  som første linje behandling (EL 1, RG B).
- Patienter med lav 6-TGN og høj MMP bør skiftes til LDAA (EL 2, RG B2).
- Anbefalet start dosis for LDAA: AZA 50 mg (MP 25 mg) i kombination med allopurinol 100 mg.

Indledning

Baggrund

Konventionelle immunmodulatorer i form af TP (Thiopuriner: azathioprin (AZA), mercaptopurin (MP)) og methotrexat (MTX) har gennem mere end et halvt århundrede udgjort en hjørnesten i behandlingen af kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD). TP 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 molekylære proces er mere kompleks og at immunsuppressionen også sker ved hæmning af Rac2 aktiveringen 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.^{2, 3}

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

Definitioner

Fokus i denne guideline er 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 ved 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, AZA: azathioprin, MP: mercaptopurin, 6-TGN: tioguanin-6, MMP: methylmercaptopurin, TPMT: thiopurin-methyl-transferase, NMSC: non-melanom hudkræft, HSTCL: hepatosplenisk T-celle lymfom, RCT: randomised controlled trial, LDAA: lav dosis thiopurin i kombination med allopurinol. TDM: Therapeutic Drug Monitoring

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 thiopuriner og methotrexat.

Thiopuriner

Crohns sygdom

En Cochrane metanalyse viste ikke statistisk signifikant effekt af TP til induktion af remission ved Crohns sygdom.⁴ Derimod er der påvist effekt af TP (AZA 2,0-2,5 mg/kg daglig, MP 1,0-1,5 mg/kg daglig) til fastholdelse af remission.⁵ Kvaliteten af evidensen blev vurderet som lav. Ligeledes øger AZA effekten af infliximab ved induktion af steroidfri klinisk remission og mukosal heling⁶, men der er ikke evidens for øget effekt af lang tids kombinationsbehandling.⁷ Det er uklart om kombinationsbehandling med AZA og adalimumab har bedre effekt end monoterapi med adalimumab⁸

Colitis ulcerosa

En systematisk gennemgang af litteraturen og en metaanalyse af to prospektive placebokontrollerede studier (RCT) viste ingen effekt af AZA til induktion af remission hos patienter med colitis ulcerosa.^{9, 10} I to metaanalyser af fire prospektive, randomiserede studier (n = 232) var AZA (AZA 2,0-2,5 mg/kg daglig) daglig bedre end placebo til fastholdelse af remission (RR 1.59; 95% CI 1.19-2.11).^{9, 11} I et prospektivt, placebokontrolleret studie var kombinationsbehandling med AZA og infliximab bedre end monoterapi med infliximab til opnåelse af steroidfri klinisk remission.¹² 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 analyse¹³ samt en dansk metaanalyse³, hvor der ikke blev fundet statistisk signifikant effekt.

Effekten af MTX som remissionsbevarende behandling er blevet påvist i flere andre studier^{3, 14, 15} heriblandt en netværksmetaanalyse, (OR 2,4; 95% CI 1,1-4,8).¹⁶ Pga. varierende biotilgængelighed ved peroral administration, særligt ved doser over 15 mg, anbefales det, at MTX administreres subkutant.¹⁶

Kombinationsbehandling med MTX øger ikke effekten af infliximab.^{3, 17}

Colitis ulcerosa

MTX er ikke virksomt til hverken opnåelse eller fastholdelse af remission og har derfor ingen plads i behandlingen af colitis ulcerosa.^{3, 18-21} Der foreligger ingen prospektive studier, der sammenligner kombinationsbehandling med MTX og biologiske terapi hos patienter med colitis ulcerosa.

Generelt har monoterapi med immunmodulatorer ikke effekt som remissionsinducerende behandling ved IBD. Derimod har de vist sig at være effektive til fastholdelse af klinisk remission hos patienter med IBD (MTX dog kun ved Crohns sygdom) bragt i remission med anden behandling. Typisk er dette relevant hos patienter med øget risiko (påvist eller forventet) for tilbagefald efter konventionel behandling (5-ASA (hos UC) og binyrebarkhormon) eller som ikke kan trappes ud af binyrebarkhormonbehandling. Det må understreges at effekten af disse lægemidler indtræder sent, typisk 8- til 12 uger, efter påbegyndelse af behandling. På trods af veldokumenteret effekt bør anvendelsen af TP og MTX til forebyggelse af sygdomstilbagefald hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom (IBD) altid baseres på en individuel og grundig afvejning. Denne vurdering skal inddrage patientens risiko for recidiv, risikoen for alvorlige bivirkninger (jf. kontraindikationer, forsigtighedsregler og bivirkninger under Klinisk problemstilling 2) samt tilgængeligheden af alternative behandlingsmuligheder med tilsvarende effekt, men med en anderledes bivirkningsprofil.

Beslutning om at starte eller undlade behandling med immunmodulatorer bør træffes som led i en fælles beslutningstagning og forudsætter, at patienten er grundigt informeret om de ovennævnte forhold. I denne

samtale skal individuelle forhold inddrages, herunder patientens præferencer, tidligere behandlingsrespons, den aktuelle remissionsinducerende behandling, samt sygdommens sværhedsgrad og stabilitet. Der bør desuden tages hensyn til administrationsform og behandlingskompleksitet, sandsynligheden for bivirkninger og disses alvorlighed, eventuel co-morbiditet, alder, behandlingsmål, øvrig medicinering og potentielle interaktioner, samt forhold som graviditetsønske eller andre livsplaner.

Kliniske rekommandationer 1

- TP (AZA 2,0-2,5 mg/kg daglig, MP 1,0-1,5 mg/kg daglig) kan anvendes som remissionsbevarende behandling hos steroiddependente patienter med luminal Crohns sygdom (EL 2B, RG B).
- TP øger effekten af infliximab til induktion af steroidfri klinisk remission og mukosal healing hos bionave patienter med moderat til svær luminal Crohns sygdom (EL 1B, RG A).
- MTX (25 mg i.m. ugentligt i 12 uger efterfulgt af 15 mg i.m. ugentligt) kan anvendes som remissionsbevarende behandling hos steroiddependente patienter med luminal Crohns sygdom (EL 2B, RG B).
- TP kan anvendes til fastholdelse af klinisk remission hos steroiddependente patienter med colitis ulcerosa (EL 2B, RG B).
- TP øger effekten af infliximab til induktion af steroidfri klinisk remission hos bionave patienter med moderat til svær colitis ulcerosa (EL 1B, RG A).
- Det bør altid overvejes om patientens risiko for progression berettiger dette behandlingsvalg sammenholdt med alternative behandlingsstrategier (EL 1, RG A).

Problemstilling 2: Kontraindikationer og udredning før behandling

Evidensen for anbefalinger vedrørende kontraindikationer og udredning før behandling er generelt dårlig og hviler på studier af ældre dato eller konsensus blandt eksperter. Nedenfor anførte rekommandationer er i overensstemmelse europæiske, britiske og amerikanske guidelines^{9, 22-26}

Thiopuriner²²

Udredning før behandling:

Da TP har kendte alvorlige og potentielt livsfarlige bivirkninger (bl.a. knoglemarvssuppression og akut pancreatitis og leverpåvirkning), skal patienten altid informeres (mundtligt og gerne skriftligt) om virkning og bivirkninger på kort og lang sigt. Ved standard dosering er risiko for alvorlig knoglemarvspåvirkning meget høj hos patienter med nedsat evne til at metabolisere TP. Metaboliseringssevnen kan vurderes ved at måle  plasmaplasmaværdier af enzymet TPMT (der er hovedansvarlig for metabolismen af TP) (TPMT fænotype) eller ved genetisk undersøgelse af de alleler, der koder for normal (vildtype) eller nedsat TPMT-aktivitet (TPMT genotype). Risikoen for alvorlig knoglemarvspåvirkning kan reduceres ved at reducere start dosis til halvdelen af det normal hos patienter med nedsat TPMT aktivitet (6-9 U/ml eller 1 lavaktivitets-allel) samt undlade TP behandling hos patienter med svært nedsat TPMT (mindre end 3 U/ml eller 2 lavaktivitets-alleler).²⁷⁻²⁹ TP er associeret med reaktivering af hepatitis B (HBV)³⁰ mens effekten for hepatitis C (HCV) og Human Immundefekt Virus (HIV) er mere usikker. Generelt anbefales det dog at screene for HBV, HCV og HIV inden påbegyndelse af TP-behandling. TP-behandling af EBV negative børn og unge er associeret med øget risiko for hæmofagocytose og lymfom^{1, 31-34} hvorfor TP frarådes til EBV negative børn. Der foreligger ikke entydig evidens for gevinsten af bestemmelse af EBV-status forud for behandling af voksne hvorfor det ikke anbefales rutinemæssigt, men det bør overvejes hos unge voksne, især mænd. Sidstnævnte er i risiko for en sjælden men dødeligt forløbende lymfomsygdom, hepatosplenisk T-celle lymfom (HSTCL). Flere case-reports og bivirkningsdata dokumenterer at TP kan medføre aktivering af levende svækkede vacciner hvor for guidelines generelt fraråder disse i 4 uger op til begyndelse af behandling (og 3 måneder efter endt behandling). Inaktiverede vacciner kan anvendes. Generelt anbefales det at patienter som modtager TP-behandling følger de samme vaccinationsanbefalinger som gælder for patienter i behandling med biologiske lægemidler ³⁵⁻³⁷ (se DSGH guideline "*Retningslinjer for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF-alfa*"). Patientens vaccinationstatus bør gennemgås før behandling og patienter skal oplyses om anbefalingerne vedr. vaccination mod influenza, pneumokokker, humant papillomavirus (unge) og evt. herpes zoster (patienter over 50 år).

TP er associeret med øget risiko for maligne sygdomme, primært lymfom og non-melanom hudcancer, men også andre solide tumorer.³⁸ Risikoen er især forøget ved kombinationsbehandling med anti-TNF hos ældre (over 65)³⁸. Omend evidensen er sparsom anbefales det generelt at ophøre med TP behandling under aktiv

cancersygdom³⁹. Bortset fra malignt lymfom og non-melanom hudcancer er der ikke evidens for øget risiko for tilbagefald efter succesfuld behandling af cancer^{38, 40}. Fraset de to nævnte cancerformer, kan genoptagelse af TP-behandling overvejes (under hensyntagen til behovet for anti-inflammatorisk behandling og andre tilgængelige behandlinger) når den maligne sygdom er velbehandlet. Jvf. dette bør de anamnesticke oplysninger (herunder gennemgang af Patobanksvar) vedrørende tidligere malign sygdom (især non-melanom hudcancer og malignt lymfom) gennemgås inden påbegyndelse af TP-behandling. Evidensen for TP effekt på præmaligne tilstande som cervical dysplasi og aktine keratoser er beskeden. Ikke desto mindre anbefales det i en nylig europæisk vejledning at kvinder deltager i screening for cervical dysplasi⁴¹.

Methotrexat

Udredning før behandling:

Før opstart af MTX udredes patienterne som ved TP, dog er TPMT-undersøgelse ikke relevant da MTX ikke omsættes af dette enzym. Graviditet skal udelukkes hos fertile kvinder, idet MTX er teratogent. Den teratogene effekt er påvist måneder efter ophør med MTX, hvorfor seponering af MTX anbefales 6 måneder inden konception.^{22, 42-44} Mænd behøver ikke at pausere MTX i forbindelse med forsøg på graviditet da sædkvaliteten ikke påvirkes.²² MTX er rapporteret forbundet med øget risiko for såvel pulmonal (pneumonitis) som hepatisk (leverenzymforhøjelse og leverfibrose) toksicitet. Disse effekter ses dog primært ved høje doser MTX. I et nyligt review af risiko ved lav dosis MTX behandling (op til 30 mg/uge) til reumatologiske lidelser fandtes kun beskeden risiko for pulmonal eller hepatisk toxicitet⁴⁵. Forsigtighed tilrådes dog ved eksisterende lungesygdom eller leversygdom, herunder MAFLD (se klinisk problemstilling 3) og her anbefales non-invasiv vurdering af fibrose grad (FIB-4 eller elastografi) forud for eventuel MTX-behandling. MTX påvirker ikke nyrefunktionen i sig selv, men da MTX hovedsageligt udskilles igennem nyrerne, øger nyresvigt risiko for og sværhedsgrad af bivirkninger.⁴⁶

Kliniske rekommandationer 2

Thiopuriner

- Før behandling med TP bør der foreligge TPMT fæno-eller genotype samt hæmatologi, væsketal og lever-galdetal. Generelt anbefales at screene for HBV, HCV og HIV inden påbegyndelse af TP-behandling. Især hos yngre mænd kan screening for EBV overvejes
- Ved svært nedsat TPMT-aktivitet (mindre end 2 IU/ml) eller homozygoti for lavaktivitets-alleler bør TP ikke anvendes. Ved nedsat TPMT-aktivitet (6-9 U/ml) eller 1 lavaktivitets-allel bør kun gives halvdelen af den normale dosis (EL 2c, RG B).
- TP bør 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 fortsætte TP-behandling ved tæt kontakt til gynækolog. Ved high-grade dysplasi eller malignitet bør TP-behandling ophøre (EL 5, RG D).
- TP bør anvendes med forsigtighed hos ældre (over 65) grundet øget risiko for malignitet (EL 2, RG B)
- TP bør anvendes med forsigtighed hos yngre mænd (under 35) grundet risiko for HSTCL. Hos yngre mænd som er EBV negative bør TP undgås. (EL 2 RG C)

Methotrexat

- Forud for behandling med MTX bør samme biokemiske screening som for TP (fraset måling af TPMT-status) foreligge (EL 4, RG C).
- 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).
- MTX bør kun anvendes med forsigtighed hos patienter med præ-eksisterende leversygdom (inkl. MAFLD) eller risiko for sådan. Hos disse patienter anbefales non-invasiv vurdering af fibrosegrad (FIB-4, evt. elastografi) forud for behandling (EL 4, RG D)

Thiopuriner og methotrexat

- Vaccination mod influenza, pneumokokker, humant papillomavirus og evt. herpes zoster (patienter over 50 år) anbefales (EL 5, RG D).
- Levende svækkede vacciner bør ikke anvendes under behandling med MTX eller TP (og 3 måneder efter endt behandling). Behandling med TP og MTX bør tidligst påbegyndes 4 uger efter vaccination med levende svækkede vacciner (EL 3, RG C).

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

Thiopuriner

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 blodprøvemonitorering divergerer i diverse guidelines.^{22, 47} Risiko for toksicitet er størst ifm. behandlingsstart, men er tilstede under hele forløbet.⁴⁸ Blodprøvemonitorering bør derfor også foretages regelmæssigt under behandling.⁴⁹ 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 patienter i stabil remission, der havde været i stabil TP behandling i minimum 6 måneder.⁵⁰

Bivirkninger til TP er hyppige og i kohorte studier ophører ca. 25-33 % med behandling pga. af bivirkninger.^{51, 52} De typiske bivirkninger er kvalme/opkastninger, influenzalignende symptomer, lever- og knoglemarvspåvirkning samt pancreatitis. I bilag 1 adapteret fra de britiske guidelines²², er der fremsat forslag til håndtering af de typiske bivirkninger og komplikationer.

TP-metabolitterne tioguanin-6 (6-TGN) samt methylmercaptopurin (MMP) kan måles i plasma. Der er dog ikke evidens for gavnlig effekt af rutinemæssig proaktiv drug monitorering (TDM) hos patienter der behandles med TP monoterapi i standard doser. Hos patienter, der oplever bivirkninger eller manglende effekt af TP er der svag evidens for gevinst af reaktiv måling af TP-metabolittermetabolitter^{22, 47} mhp. at sikre compliance, dosisojustering og evt. omlægning af medicin ved tegn på forhøjede 6-TGN-værdier eller shunting/hypermetabolisering (Tabel 1).

Det terapeutiske interval for koncentration af den aktive metabolit 6-TGN er 235-450 pmol/8 x 10⁸ erythrocytter. Værdier over 450 pmol/8 x 10⁸ erythrocytter er associeret til myelosuppression.⁵³ Disse koncentrationsanbefalinger hviler på meget få målinger på få patienter og flest børn. Det skal understreges at disse grænser kun er vejledende, og at toksiske symptomer kan ses ved lavere koncentrationer.

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 erythrocytter⁵⁴ mens andre studier samt guidelines nævner koncentrationer > 5700 pmol/8 x 10⁸ erythrocytter^{22, 55}. Ligeledes har et studie påvist, at en ratio MMP: 6-TGN > 11 kan tyde på shunting.⁵⁶ *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 (samt hyperkeratoser og vorter) hos patienter i behandling med TP. Der bør vejledes i brug af solbeskyttelse samt henvises til dermatolog på lav indikation.⁴¹

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 metanalyse blev der fundet en OR på 1.34 (95% CI 1.23 to 1.46) hos IBD-patienter i TP-behandling.⁵⁷

TGN (<i>pmol/8×10⁸</i> erythrocytter)	MMP (<i>pmol/8×10⁸</i> erythrocytter)	Fortolkning	Overvej ændring af behandling
<i>Ikke påvist</i>	Ikke påvist	Dårlig/varierende compliance	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)	TP-hypermetylator/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) TP-resistent (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 MMP ikke er normaliseret og TGN er i den lave ende af normalområdet, overvej lav dosis AZA med allopurinol som beskrevet ovenfor
<i>Høj (>450)</i>	Høj (>5700)	Supraterapeutisk dosering	Reducer dosis og gentag metabolitter

Tabel 1: TP-metabolitter

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

Adapteret fra Goel et al.⁵⁸ Bemærk at der i denne tabel er brugt enheden "pmol/8×10⁸ erythrocytter" til angivelse af thiopurinmetabolitter. I andre reference-tabeller kan være anvendt andre enheder, f.eks. "nmol/mmol Hæmoglobin".

Methotrexat

I doser (25 mg i.m. ugentligt i 12 uger efterfulgt af 15 mg i.m. ugentligt) væsentlig lavere end, hvad der anvendes i onkologien, er sikkerhedsprofilen af MTX på niveau med TP, dog med lidt andet fokus indenfor monitorering.²² Toksiske bivirkninger omfatter gastrointestinale, knoglemarv, lever og lungemæssige bivirkninger.

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 ugentligt givet dagen efter MTX injektion kan bruges.^{22, 42, 44, 59}

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

Levertoksicitet: kun 5% bliver nødt til at stoppe behandlingen af denne baggrund. Patienter med forhøjet niveau af aminotransferaser indenfor 6 måneder forud opstart af MTX bærer største risiko.⁶⁰ 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.^{46, 61}

Ved stigning af aminotransferaser over 2 – 3 x over normalgrænse anbefales det at pausere MTX.^{22, 42-44} 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 eller slet ikke til stede⁶² og rutinemæssig leverbiopsi-kontrol anbefales generelt derfor ikke længere. Patienter med øget risiko for leversygdom (overvægt, diabetes, for højt alkoholforbrug) samt patienter med kendt MAFLD bærer dog risiko for udvikling/forværring af fibrose under MTX-behandling og i denne gruppe foreslås brug af FIB-4 måling og evt. leverelasticitet forud for og under behandling^{22, 63 64} f.eks. årligt men intervaller mellem kontroller er ikke sikkert defineret.

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. Ved mistanke om pneumonitis (nytilkomne lungesymptomer i form af tør hoste og åndenød, røntgen fund forenelig hermed, ingen anden oplagt årsag) bør MTX seponeres⁴⁵. For at kunne vurdere evt. radiologiske tegn på pulmonal toksicitet bør baseline røntgen thorax derfor forelægges inden opstart af MTX.

42

Infektionsrisiko: lav dosis MTX vurderes som svagt immunsupprimerende.^{30, 42, 43}

Malignitetsrisiko: Patienter behandlet med MTX kan have øget risiko for non-melanom hudkræft (NMSC).^{41,}

^{65, 66} Der er ikke påvist øget risiko for øvrige tumores.^{41, 61, 65}

Biokemisk kontrol

For praktiske formål foreslås at have samme blodprøvekontrol både til TP-kontrol og MTX, se TP-kontrol.

Terapeutisk drug monitorering (TDM) ved MTX

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

Kliniske rekommandationer 3

Thiopuriner 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).
- TP og MTX er associeret med potentielt livsfarlige bivirkninger relateret til knoglemarv, lever, pancreas og mavetarmkanal. Patienter skal informeres grundigt om disse, herunder symptomer som skal føre til henvendelse til læge. Håndteringen af de enkelte bivirkninger er anført i bilag 1 ((EL 5, RG B)

Thiopuriner

- Det anbefales at måle TP-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 TP-behandling skal orienteres om øget risiko for NMSC og vejledes i grundig brug af solbeskyttelse samt henvises til dermatolog på lav indikation (EL 3, RG B).

MTX

- For at reducere bivirkninger, anbefales det at patienter samtidig behandles med folinsyre (enten 1 mg daglig eller 5 mg om ugen dagen efter MTX-administration) (EL 2, RG B).
- MTX pauseres ved mistanke om interstitial pneumonitis (EL 3, RG B).

- Hos patienter med præ-eksisterende leversygdom, inkl. MAFLD foreslås regelmæssig non-invasiv vurdering af fibrosegrad vha. (FIB-4, evt. elastografi), f.eks. årligt (EL 4, RG D)
- Patienter informeres om en mulig øget risiko for NMSC (EL 3, RG B).

Problemstilling 4: Ophør med behandling

Hos udvalgte patienter har thiopuriner dokumenteret god og vedvarende langtidseffekt som monoterapi. Store real-world kohortestudier har vist, at en betydelig andel af patienter med både Crohns sygdom og colitis ulcerosa kan opretholde klinisk remission i mange år uden behov for eskalation til biologisk behandling eller kirurgi, med effektivitetsrater på ca. 30–40 % efter 10 års behandling.

På denne baggrund kan fortsat behandling med thiopuriner være relevant hos patienter med stabil, vedvarende remission og god tolerance. Ved længerevarende behandling, særligt ud over 5 år, bør fortsat behandling dog løbende revurderes og afvejes individuelt i forhold til patientens alder, komorbiditet og samlede risikoprofil, herunder risiko for malignitet. Beslutningen om fortsat behandling eller seponering bør træffes som led i fælles beslutningstagning med patienten.

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- og endoskopisk remission.⁶⁷ Internationale selskabers specifikke anbefalinger er divergerende.^{9, 22, 43, 68-70}

Syv 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),⁷¹⁻⁷⁷ og metaanalyse viste signifikant øget risiko for tilbagefald indenfor 2 år (RR 1,85 [1,44-2,38]).^{7, 78} RCT-studier har vist, at ophør af TNF-hæmmer (IFX) og fortsat TP-behandling efter 6-12 måneders remission resulterer i signifikant øget 1-års recidivrisiko (RR 2,4 [1,4-4,0]).⁷⁹ Fem RCT'er heraf 4 hos Crohns sygdom har imidlertid vist, at der ikke er øget recidivrisiko ved ophør med TP-behandling og fortsat TNF-hæmmer-behandling efter >6 måneders

kombinationsterapi (RR 1,2 [0,7-1,8]).⁷⁹⁻⁸⁴ Der foreligger ikke RCT studier, der adresserer optimal strategi for monitorering efter behandlingsophør.^{22, 69, 70, 85, 86}

Ved ophør med TP reduceres malignitetsrisikoen efter kort tid til den der gælder for baggrundsbefolkningen. Ved tilbagefald efter behandlingsophør kan genoptagelse af samme behandling overvejes under hensyntagen til den under "klinisk problemstilling 1" nævnte afvejning af risici og tilgængelige alternativer.

Kliniske rekommandationer 4

- Seponering af konventionelle immunmodulatorer anvendt som monoterapi øger risikoen for recidiv, men jævnfør bivirkningsprofilen bør dette overvejes efter længerevarende (3-5 år) klinisk-, biokemisk- og endoskopisk remission, især hos patienter over 65. Beslutningen baseres på en samlet afvejning af risici ved fortsat behandling over for risici ved evt. tilbagefald og involverer naturligt patientens præferencer. (EL 3, RG C).
- Yngre TP-behandlede mænd <35 år udgør en særlig risikogruppe for hepatosplenisk T-celle lymfom (HSTCL), hvorfor seponering anbefales efter 2 års behandling ud fra et forsigtighedsprincip.¹ (EL 3, RG C)
- Ophør af TP 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 de 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 TP i kombination med allopurinol (LDAA)

Tillæg af allopurinol til lavdosis TP (25-33 % af vanlig dosis) øger niveauet af den aktive metabolit 6-TGN, samtidig reduceres niveauet af MMP 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 sammenligning med AZA monoterapi havde bedre klinisk effekt.⁸⁷

I 3 randomiserede, men open-label, studier er effekten af LDAA sammenlignet med AZA hos patienter med normal TPMT⁸⁸⁻⁹⁰, 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 antyder disse åbne studier, at anvendelse af LDAA, som første linje terapi hos patienterne med normal TPMT ser ud til at øge effekten, mindsker behovet for dosis-justering og metabolit-måling⁸⁷⁻⁸⁹.

Risikoen for bivirkninger ved LDAA var ikke sammenlignet med monoterapi^{90, 91}.

Kontrol, amning og graviditet

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

Erfaring med allopurinol som led i LDAA under graviditet og amning er sparsom, men antallet af gravide i denne behandling er voksende. Hos ikke-IBD-patienter er der 2 rapporter om alvorlige misdannelser efter eksposition for høje doser allopurinol. Der er ikke rapporteret fosterskadelig effekt af allopurinol hos IBD-patienter, men data er meget sparsomme⁹². Der er blandt de udenlandske videnskabelige selskaber ikke enighed om hvorvidt allopurinol bør pauseres under graviditet. Kvinder med graviditetsønske/gravide skal informeres om manglende viden på området. American Academy of Pediatrics klassificerer Allopurinol som kompatibel med amning.⁹³

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 TP-behandling hos patienter med normal TPMT kan LDAA opstartes som første linje behandling (EL 1, RG 2).
- Patienter med lav 6-TGN og høj MMP bør skiftes til LDAA (EL 2, RG 2).
- Anbefalet start dosis: AZA 50 mg i kombination med Allopurinol 100 mg.

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 100 mg

- 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 ind til leverpåvirkningen er ophørt
- Hvis det ikke løser sig, udred som sædvanligt
- Ved normalisering, genstart med lav dosis AZA/MP+allopurinol 100 mg. Sandsynligheden for effekt er særlig stor, hvis metabolitterne indikerer hypermethylering (høje MMP-niveauer)

➤ Myelotoksicitet:

- Tjek thiopurinemetabolitter og juster dosis i henhold til tabel 1
- Overvåg leukocytaltæt
- Hvis det totale leukocytaltal er $<3.5 \times 10^9$ /L eller neutrofile $<2 \times 10^9$ /L, pauser thiopurin, indtil prøverne er over dette niveau
- Ved neutrofile $<1 \times 10^9$ /L, skal patienterne varsles og kontaktes obs neutropen feber
- Hvis TGN er højt, genstart 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 100 mg
- Hvis TGN er lavt eller normalt, er der risiko for fornyet toksicitet, hvorfor thiopuriner må seponeres

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

Litteratursøgning og referencer

1. 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.
2. Coskun M, Steenholdt C, de Boer NK, et al. Pharmacology and Optimization of Thiopurines and Methotrexate in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:257-74.
3. Nielsen OH, Steenholdt C, Juhl CB, et al. 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.
4. Chande N, Townsend CM, Parker CE, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD000545.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Chalhoub JM, Rimmani HH, Gumaste VV, et al. 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.
9. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16:2-17.
10. van Gennep S, de Boer NK, D'Haens GR, et al. Thiopurine Treatment in Ulcerative Colitis: A Critical Review of the Evidence for Current Clinical Practice. *Inflamm Bowel Dis* 2017;24:67-77.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Feagan B, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995;332:292-297.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, et al. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD007560.
22. 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.
23. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF- α Biologic Drugs for the

- Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2013;145:1464-1478.
24. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;11:769-784.
 25. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384-413.
 26. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2024;18:1531-1555.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, et al. Risk of Lymphoma Associated With Combination Anti-Tumor Necrosis Factor and Immunomodulator Therapy for the Treatment of Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:874-881.
 32. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-25.
 33. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:847-58.
 34. de Ridder L, Turner D, Wilson DC, et al. Malignancy and Mortality in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2014;20:291-300.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Wewer MD, Letnar G, Andersen KK, et al. Thiopurines and the Risk of Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Reference Individuals Without Inflammatory Bowel Disease: A Danish Nationwide Cohort Study (1996-2018). *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2025;23:1030-1038.
 39. Wetwittayakhlang P, Tselekouni P, Al-Jabri R, et al. The Optimal Management of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Cancer. *Journal of Clinical Medicine* 2023;12:2432.
 40. Axelrad JE, Hashash JG, Itzkowitz SH. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Patients With Malignancy: Commentary. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2024;22:1365-1372.
 41. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, et al. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2023;17:827-854.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. Gupta K, Ravindran V. Low-dose methotrexate in Rheumatology: A reinvented drug. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 2025;55:59-68.
 46. 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.

47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Zhao M, Wewer MD, Bjerrum JT, et al. Praktisk anvendelse af thiopuriner hos patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme. *Ugeskr Laeger* 2022;184:V09210706.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, et al. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020;158:1465-1496.
60. 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.
61. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2020;172:369-380.
62. Cheema HI, Haselow D, Dranoff JA. Review of existing evidence demonstrates that methotrexate does not cause liver fibrosis. *Journal of Investigative Medicine* 2022;70:1452-1460.
63. 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.
64. Cheng H, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. *Psoriasis: Targets and Therapy* 2018;Volume 8:21-29.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.

71. 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.
72. 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.
73. Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey C, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992;305:20-22.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. Crouwel F, Simsek M, De Boer MA, et al. Multicentre study and systematic review: Allopurinol exposure during pregnancy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2024;60:503-518.

93. 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.