OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

Gäller för: Verksamhet Specialistmedicin, VE Medicin och akutsjukvård Mölndal,
Verksamhet Medicin Geriatrik och Akutmottagning Östra
Innehållsansvar: Jenny Gunnarsson, (jengu18), Överläkare
Godkänd av: Björn Lindkvist, (bjoli6), Verksamhetschef
Giltig från: 2025-09-06
Giltig till: 2027-08-29

Tiopurin- och Metotrexatbehandling vid IBD och AIH

Revideringar i denna version

Syfte

Många patienter med inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD) insätts på antiinflammatorisk behandling i form av immundämpande läkemedel. Tiopuriner, dvs azathioprin (Azathioprin, Imurel) och 6-merkaptopurin (Purinethol), och Metotrexat utgör en grupp av dessa läkemedel. De har en dokumenterad effekt vid IBD, men också en del biverkningar. På grund av stor variation bland patienterna avseende behandlingssvar och biverkningar, är en individualiserad medicindosering och kontinuerlig monitorering av behandling nödvändig.

Vid autoimmun hepatit (AIH) används ofta tiopuriner men doserna kan då ofta vara lägre än vid IBD och styrs utifrån inflammationsaktiviteten.

Detta PM har tagits fram för att få en strukturerad och säker uppföljning vid behandling med tiopuriner och metotrexat.

Arbetsbeskrivning

Tiopurin- och Metotrexatebehandling vid IBD och AIH

Dosering

<u>Tiopuriner:</u>
Azatioprin: 2–2,5 mg/kg kroppsvikt
Merkaptopurin 1–1,5 mg/kg kroppsvikt

VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN

För att dosoptimera ska man i första hand använda tiopurinmetaboliter (6-TGN, 6-MMP). TGN är den aktiva metaboliten och det terapeutiska intervallet är 230–450 pmol/8x10^8 RBC.

Dosering vid låg TPMT-aktivitet:
Inför behandlingsstart kontrolleras alltid TPMT-enzymaktivitet

- Vid nedsatt TPMT-aktivitet reduceras dosen med 50%.
- Vid avsaknad av TPMT-aktivitet ges tiopuriner generellt inte (hög risk för myelotoxicitet)

Metotrexat:
Ges som injektion subkutant en gång per vecka.
- Induktionsbehandling: Inj Metoject 25 mg sc en gång per vecka i 12 veckor
- Underhållsbehandling: Inj Metoject 15 mg sc en gång per vecka eller T Methotrexate 2,5 mg, 6 tabletter per vecka
T Folacin 5 mg ges dag 1 och 2 efter injektionen/tabletterna.

Inför behandlingsstart

Beslut om behandlingsstart fattas av läkare. Följande ska utföras:

- Informera patienten om indikation, tid till förväntad effekt (2–3 månader), behovet av övervakning med regelbundna blodprover och ev biverkningar. Ge råd om att söka vård vid tecken till infektion och vid buksmärtor. Diskutera solexponering, vaccinationer, graviditet, cancerrisken efter behov. Dela ut skriftlig patientinformation.
- Kontrollera insättningsprover (enl. schema nedan).
- På grund av risken för lungfibros som biverkan av behandlingen med Metotrexat bör en lungröntgen vara gjord innan behandlingen inleds.
- Starta behandlingen, utfärda recept.
- - Imurel: Startdos 50mg/dag i 3–5 dagar, sedan upptrappning med 50mg/3-5e dag till måldos. Måldosen ska dokumenteras i journalen.
- - Purinethol: Startdos 50mg/dag, om upptrappning krävs, trappas upp till måldos med 50mg/3-5e dag. Måldosen ska dokumenteras i journalen.
- - Metotrexat: Behandlingen påbörjas i samband med återbesök hos sjuksköterska pga behov för instruktion om injektionsteknik. Inför besöket ska patienten hämta ut sina läkemedel på apoteket. Recept på Inj Metoject 25 mg och T Folsyra 5 mg.
- Planera provtagningar och uppföljning enl. detta pm.

- Om patienten är osäker/tveksam till behandling, ska patienten ha möjlighet att läsa patientinformation och fundera. I så fall bokas kontakt med sjuksköterska inom ca 2 veckor. Samma gäller om svar på insättningsprover inte finns. Behandlingen kan då startas av sjuksköterskan vid nästa kontakt med patienten enl. dokumenterad ordination i journalen.

Insättningsfas (vecka 0-8)
Ev. dosupptrappning sker i tätt samarbete mellan sjuksköterska och patienten.
Under denna fas:

- Tät provtagning enl. pm
- Telefonuppföljning med sjuksköterska efter första provtagning.

Avstämning att ev. måldos är uppnådd, biverkningar/frågor/oro. Ytterligare uppföljning med sjuksköterska vid behov.

Övervakningsfas (efter v 8/12)
Blodprover kontrolleras var 3:e månad så länge behandlingen pågår enl. schemat nedan.
Tiopurinmetaboliter kontrolleras ca 2–3 månader efter behandlingsstart.

Biverkningar

- Illamående är vanlig biverkan tidigt under behandlingen och brukar vara övergående. Andra magtarmbiverkningar, t ex kräkningar och diarréer, kan förekomma. Vid illamående/kräkningar kan dosen reduceras eller läkemedlet tillfälligt sättas ut beroende på symtomgraden. Alternativt kan samma dos tas till kvällen istället för på morgonen, vid/efter måltid eller delas under dygnet. Därefter successivt ökas upp till högsta tolererbara dos.

- Leukopeni (sällan anemi, trombocytopeni, pancytopeni). Den är ofta dosberoende (6-TGN-inducerad, metaboliter bör kontrolleras). Makrocytos och lymfopeni är vanligt och föranleder inte någon åtgärd.
- Neutrofila 1,0–1,5 x 10^9/l och/eller trombocyter 100–150 x 10^9/l → dosen minskas till 50%, omkontroll två veckor senare
- Neutrofila <1,0 x 10^9/l och/eller trombocyttalet <100 x 10^9/l → behandlingen avbryts tillfälligt, omkontroll 1–2 veckor senare. Vid normalisering kan man återinsätta tiopuriner i en dos som motsvarar 50% av den dos som gav cytopenin.

- Vid infektionssymtom ska blodstatus, diff, CRP, temp kontrolleras. Vid lindrig infektion och normala LPK/diff får medicinen fortsättas. Vid svårare infektion ska tillfälligt uppehåll starkt övervägas.

- Hypersensitivitet med en influensa-liknande bild med feber, muskelvärk, ledvärk, illamående.

- Leverpåverkan (ej alltid beroende på MMP- nivåer vid tiopurinbehandling)

1. Lätt stegrade leverprover normaliseras ofta utan dosändring.
2. Transaminaser >2 ggr övre normalgränsen och/eller ALP >1,5 ggr övre normalgränsen vid två provtagningar med 2 veckors mellanrum (och man inte påvisar/misstänker annan orsak) → avbryt behandlingen, omkontroll av leverstatus till normalisering. Långsam upptitrering till lägre eller ibland t o m samma måldos som tidigare under tät monitorering kan provas efter normalisering.

- Pankreatit kan inträffa inom de första 2 månaderna efter behandlingsstart med tiopuriner men är relativt ovanlig. Vid buksmärtor inom 2 månader efter behandlingsstart ska leverstatus, amylas, CRP och blodstatus kontrolleras. Vid pankreatit avbryts behandlingen. Hos en patient som utvecklat pankreatit med azatioprin ska generellt inte merkaptopurin prövas.

- I ovanliga fall interstitiell alveolit/pneumonit vid Metotrexat behandling.

Mätning av tiopurinmetaboliter

Rutinmässigt mäts tiopurinmetaboliter ca 2–3 månader efter initierad behandling, därefter på klinisk indikation. Hos patienter som är i remission och inte upplever biverkningar ska generellt ingen justering av tiopurindosen göras utifrån metaboliterna. Målet med mätningen är att:

- upptäcka bristande compliance (mycket låga/omätbara 6-TGN och 6-MMP)
- upptäcka skev metabolism (se nedan)
- optimera dosen (aktiv sjukdom och låg 6-TGN)
- identifiera non-responders för att undvika onödig immunsuppression (aktiv sjukdom trots terapeutisk 6-TGN)

Skev metabolisering

Definitionen är kvoten 6-MMP/6-TGN >20 med 6-MMP >5000 pmol/8×10^8 RBC och 6-TGN <250 pmol/8×108 RBC. Innebär ökad risk för hepatotoxicitet.

Vid skev metabolisering ges 25–30% av grunddosen av tiopurin i 2 veckor. Därefter startas kombinationsbehandling med 100mg Allopurinol dagligen. Blodprover (blodstatus, diff, leverstatus) kontrolleras vid insättning av kombinationsbehandling varannan vecka i 2 månader, därefter var tredje månad. Tiopurinmetaboliter kontrolleras 2 veckor efter att kombinationsbehandling har påbörjats.
Det finns ökande antal rapporter att kombinationsbehandling är också effektiv för att minska risken för andra icke-hepatiska biverkningar, t ex illamående, trötthet och myalgi.

Provtagning- Tiopuriner

	V0	V2	V4	V6	V8	V12	Var 3e månad
TPMT	x						
S-amylas*	x						
Hb, LPK, TPK, Diff, leverstatus	x	x	x	x	x	x	x
6-TGN/6-MMP					x		
F-calprotektin	x					x	
HBV, HCV, Morbilli, EBV, VZV serologi	x						

*kontrolleras också vid buksmärtor inom 2 månader efter behandlingsstart

Provtagning- Metotrexat

	V0	V2	V4	V6	V8	V12	Var 3e månad
Hb, LPK, TPK, Diff, leverstatus	x	x	x	x	x	x	x
F-calprotektin	x					x	
HBV, HCV, Morbilli, EBV, VZV serologi	x						

Ansvar

Läkare och sjuksköterskor som omhändertar dessa patienter på Gastrosektionen SU/Sahlgrenska ansvarar för att denna rutin följs.

Vårdenhetschef, sektionschef samt verksamhetsöverläkare ansvarar för att rutinen är känd och finns tillgänglig.

Uppföljning, utvärdering och revision

Vårdenhetschef och sektionschef ansvarar för regelbunden uppföljning och utvärdering av verksamhetens styrande dokument.
Revideringsansvarig är innehållsansvarig eller dennes av Sektionschef utsedd ersättare.
Medvetet avsteg dokumenteras i Melior om det är kopplat till patient.
Övriga orsaker till avsteg rapporteras i MedControl PRO.

Dokumentation

Styrande dokument hanteras enligt sjukhusets gällande rutiner för arkivering av allmänna handlingar.

Granskare/arbetsgrupp

Georgios Mavroudis, Läkare Medicin, Geriatrik och Akutmottagning Östra
Andreas Brunhage, Läkare Medicin och Akutsjukvård Mölndal

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

Information om handlingen

Handlingstyp: Rutin

Gäller för: Verksamhet Specialistmedicin, VE Medicin och akutsjukvård Mölndal, Verksamhet Medicin Geriatrik och Akutmottagning Östra

Innehållsansvar: Jenny Gunnarsson, (jengu18), Överläkare

Godkänd av: Björn Lindkvist, (bjoli6), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9882-597462984-72

Version: 12.0

Giltig från: 2025-09-06

Giltig till: 2027-08-29