

Azathioprin

Forfattere: Christian Vestergaard, Ane Ahm Petersen, Thanusha Srikantharajah, Jens Hein Sindrup.

Målgrupper

Speciallæger i dermatologi og læger på dermatologiske afdelinger.

Beskrivelse:

Tabletter 25 mg eller 50 mg.

Indikationer:

Overordnet anvendes azathioprin til inflammatoriske hudsygdomme som kan være, men ikke begrænser sig til,

- Lupus erythematosus
- Atopisk dermatitis
- Håndeksem
- Vaskulitis
- Psoriasis
- Bulløs pemphigoid
- Svær Rosacea

Dosering:

Den typiske dosering er 2-5 mg/kg legemsvægt/dag, hos såvel voksne som børn. Andre doseringer kan anvendes under tæt kontrol (se nedenfor).

Bemærk: Tabletterne må ikke deles eller knuses.

Virkning:

Azathioprin er et immunosuppressivt antimetabolit prodrug. Azathioprin omdannes til sine aktive metabolitter, hvoraf 6-mercaptopurine (6-MP) er den hyppigste. Den blokerer dannelsen af purin og dermed hæmmes DNA-syntesen. Den aktive metabolit, 6-MP, nedbrydes af enzymet thiopurine-S-methyltransferase (TPMT).

Individer med mutationer i TPMT kan derfor opleve kraftigere toksicitet ved mindre doser af azathioprin.

Effekten af behandlingen indtræder langsomt og gradvist over 2-4 måneder.

Bivirkninger:

Meget almindelige (>10%): kvalme, nedsat appetit, leukopeni, infektioner.

Almindelige (1-10%): levertoksicitet, øget risiko for non-melanom hudkræft og cervixneoplasier.

Ikke almindelige (0,1-1%): hypotension, anæmi, artralgi, svimmelhed, alopeci, allergiske reaktioner, nyrefunktionspåvirkning.

Se i øvrigt www.promedicin.dk for sjældne og meget sjældne bivirkninger

Kontraindikationer:

Absolutte:

- Alvorlige og svære infektioner
- Svært nedsat leverfunktion
- Alvorlig knoglemarvsinsufficiens
- Pancreatitis
- Derudover bør der udvises forsigtighed ved vaccination med levende vacciner. Gul feber vaccine er kontraindiceret.

Relative: Ingen egentlige, men overdreven soleksposition frarådes, ligesom det tilrådes patienten at være omhyggelig med solbeskyttelse.

Interaktioner:

- *Allopurinol*, som hæmmer xanthin oxidase, hæmmer dermed nedbrydningen af azathioprine og øger dermed toxiciteten (ved samtidig indgift reduceres dosis af azathioprin til 25%).
- *Ribavirin* og azathioprin kan i kombination give svær pancytopeni.
- Hæmmer effekten af warfarin og phenprocoumon
- Virker antagonistisk over for ikke depolariserende muskelrelakserende midler og øger effekten af depolariserende muskelrelakserende midler (f.eks. suxameton)

Graviditet og amning:

Kan anvendes under særlige omstændigheder. Der foreligger enkelte studier, som angiver en mulig forøget risiko for atrie- og ventrikelseptum defekt, men derudover synes øvrige malformationer at være sporadiske og på linje med andre graviditeter. Enkelte rapporter har beskrevet reversibel neonatal immunosuppression.

Amning frarådes under behandling med azathioprin.

For mænd foreligger der ikke evidens for påvirkning af spermatogenesisen og ej heller for teratogen effekt.

Promedicin.dk anfører dog, at azathioprin "må kun anvendes under visse forudsætninger" i forbindelse med graviditet uden specifikt at omtale behandling mænd.

Kontrolbehov:

Før opstart af behandlingen:

Hæmoglobin, thrombocytter, leucocytter + differential tælling, ALAT, kreatinin, basiske fosfataser og albumin. Graviditetstest ved kvinder i den fertile alder.

TPMT fæno- og genotype kan måles. Der er ikke endelig evidens for, at det giver et bedre behandlingsresultat, så længe de øvrige blodprøver følges. Såfremt der anvendes prætest af geno- og fænotype, vil der være lavere forekomst af hæmatologiske bivirkninger og en bedre mulighed for hurtigt at komme op i dosis.

Under behandlingen:

Hæmoglobin, thrombocytter, leucocytter + differential tælling, ALAT, kreatinin, basiske fosfataser og albumin.

Ovennævnte måles ugentligt til hver anden uge i de første 4-6 uger, herefter engang hver til hver 3.måned afhængig af patienten og om patientens tidligere blodprøver har været stabile.

Specielle forhold ved behandlingen:

Opstart, hvis man ikke måler TPMT, kan ske ved halv dosis den første uge, hvorefter fuld dosis anvendes såfremt patienten ikke oplever subjektive bivirkninger eller påvirkning af blodprøverne.

Kilder:

Brown SM, Aljefri KA, Waas R, Hampton PJ. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: Safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid. *J Dermatolog Treat.* 2017;1-53.

Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, Reynolds NJ, Wakelin S. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. *The British journal of dermatology.* 2011;165(4):711-34.

Sanderson J.D. TPMT testing before starting azathioprine or Mercaptopurine: Surely just do it? *Gastroenterology* 2015;149(4):850-53.

Lennard L. Implementation of TPMT testing. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2013; 77(4):704-14

www.pro.medicin.dk

Coenen, MJH *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 (4);901-17