

Medicatieleidraad IBD

Auteur: Nurses Inflammatory Bowel Disease (NIBD)

Geaccordeerd door: commissie IBD van de NVMDL



De door de NIBD en NVMDL gepubliceerde leidraad en standpunten zijn met name bedoeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk voor medische hulpverleners werkzaam binnen het MDL aandachtsgebied inflammatoire darmziekten. Op basis van goed hulpverlenerschap kan van de leidraad en standpunten worden afgeweken. De inhoud van de leidraad en inzichten kunnen wijzigen in de loop van de tijd en zijn zoveel mogelijk gebaseerd op de adviezen vanuit de richtlijn en het farmacotherapeutisch kompas en/of SMPC aangevuld met "expert opinions". Ieder jaar zal wordt gekeken of de leidraad voor een bepaald medicament moet worden aangepast. De NIBD en de NVMDL-IBD wijzen er op dat aan de inhoud van deze uitgave geen rechten of plichten kunnen worden ontleend. Een leidraad is geen wettelijke voorschrift.

Thiopurines: Azathioprine en Mercaptopurine

Merkmamen (uit FK)	
<ul style="list-style-type: none">• Azathioprine (Imuran[®]) Tablet 25mg, 50mg, 75 mg en 100 mg• Mercaptopurine (Puri-Nethol[®]) Tablet 50 mg	
Werking (+ afgiftelocatie)	
Purine-antagonist, voornamelijk toegepast als immunosuppressivum, het heeft echter tevens effect op tumorgroei. Imidazoolderivaat van 6-mercaptopurine (6-MP). De activiteit wordt toegeschreven aan de metaboliet 6-MP. Het heeft mogelijk de volgende werkingsmechanismen: als purine-antagonist, blokkade van -SH groepen door alkylering, remming van de vermeerdering en proliferatie van B- en T-lymfocyten en beschadiging van DNA door het opnemen van thiopurinen.	
Indicatie	Contra-indicaties
Ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, <ul style="list-style-type: none">• 2^e lijn• Inductie remissie• Onderhoudsbehandeling Bij voorschrijven medicatie: indicatie aangeven op recept, met nierfuncties voor akkoord	<ul style="list-style-type: none">• (doorgemaakte) pancreatitis• Nier- en leverfunctiestoornissen• Leukopenie• Ernstig gestoorde beenmergfunctie• Overgevoeligheid voor mercaptopurine
Dosering	
mercaptopurine(Puri-nethol): 1-1,5 mg/kg/dag Azathioprine (Imuran): 2-2,5 mg/kg/dag	
Optioneel: <u>Bij opstarten:</u> <ul style="list-style-type: none">• Eerste week 1 dd 25 mg• Tweede week 1 dd 50 mg• Daarna naar einddosering. In een keer naar einddosering is ook mogelijk.	
In een keer innemen of verspreid over de dag. Bij misselijkheid dosis over dag verdelen of voor het slapen innemen.	

Nooit op een lege maag. Bij misselijkheid op azathioprine spiegelbepaling en overweeg rechallengen met mercaptopurine. Bij leverfunctiestoornissen bij azathioprine/mercaptopurine gebruik spiegelbepaling, overweeg bij hoog MMP tioguanine.
Therapeutisch effect
2 – 4 maanden.
Bijwerkingen (meest relevant, zie voor volledig overzicht het FK)
<ul style="list-style-type: none"> • Zeer vaak (> 10%): virale, bacteriële en schimmelinfecties (na een transplantatie, in combinatie met andere immunosuppressiva). Dosisafhankelijke en meestal reversibele leukopenie en beenmergdepressie • Vaak (1-10%): misselijkheid (bij tabletten, neemt af door inname na de maaltijd, wat i.v.m. verlaagde biologische beschikbaarheid overigens niet de voorkeur heeft). Trombocytopenie. Bij combinatie met vitamine K-antagonisten de INR nauwlettend volgen. Patiënt het gebruik van de thiopurines laten doorgeven aan de trombosedienst. • Pancreatitis (misselijkheid, vage of hevige pijn in epigastrium, uitstralend naar rug, koorts, amylase 3x bovenste limiet van normaal) • Risico op lymfoom 3/10.000 vooral bij EBV positieve patiënten • Risico op huidmaligniteiten bij langdurig gebruik
Interacties
<ul style="list-style-type: none"> • 5-ASA, kleine kans op hogere spiegels thiopurine/beenmergsuppressie (bij TPMT deficiëntie) • Allopurinol: versterkend effect (dosis thiopurine verlagen naar 1/3 tot 1/4 van de normale dosering) • Gelijktijdig gebruik van ACE remmers (benazepril, captopril, cilazepil, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandorapril, zofenopril), trimethoprim/sulfamethazol (bactrimel), cimetidine (tagamet) of indometacine (indocid): verhoogd risico op leukopenie • Zonnebank / zon: geeft verhoogd risico op huidmaligniteiten
Waarschuwingen en voorzorgen (zie voor volledig overzicht het FK)
<ul style="list-style-type: none"> • Toegenomen kans op beenmergdepressie. Behandeling staken bij daling leukocyten $\leq 3,5 \times 10^9/l$. • Infecties en vaccinaties zie opmerkingen infecties/vaccinaties • Zonnebank / zon omdat dit het risico op huidmaligniteiten vergroot • Geen vaccinaties met levend verzwakt vaccin
Vaccinaties
Zie Richtlijn Vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen - mei 2019.pdf (mdl.nl)
Fertiliteit, zwangerschap en lactatie (zie ook richtlijn IBD, subhoofdstuk zwangerschap op mdl.nl)
<ul style="list-style-type: none"> • Fertiliteit: Geen invloed, voor zover bekend • Zwangerschap: Ja, is mogelijk. Cave anemie bij kind, heeft voornamelijk consequentie bij pre-eclampsie. Dan gynaecoloog en kinderarts betrekken. • Lactatie: Puri-nethol gaat over in de moedermelk in kleine hoeveelheden, heeft echter geen nadelig effect heeft op de zuigeling.
(Lab)controle tijdens gebruik medicatie
Voorafgaand aan therapie
<ul style="list-style-type: none"> • Hb, MCV, leukocyten + machine differentiatie, trombocyten • Kreatinine + eGFR • ASAT, ALAT, alkalisch fosfatase, gamma-GT, bilirubine (totaal) • Indien laag Hb: ferritine en transferrineverzadiging • Hepatitis B en C screening en indien niet bekend EBV status • Op indicatie: CMV (indien status nog niet bekend of eerder CMV negatief) • Feces calprotectine en/of uitgangsscopie

Tijdens inductietherapie	Bij onderhoudstherapie
<p>Week 1, 2, 4, 6, 8 en 12:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hb, MCV (kan verhoogd zijn bij thiopurine gebruik), trombocyten, leukocyten + machine differentiatie, kreatinine, alkalische fosfatase, bilirubine (totaal), gamma-GT, ASAT, ALA <p>Week 8 en 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> Feces calprotectine <p>Hierna iedere 3 maanden gedurende 1^e jaar:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hb, MCV (kan verhoogd zijn bij thiopurine gebruik), trombocyten, leukocyten + machine differentiatie, kreatinine, alkalische fosfatase, bilirubine (totaal), gamma-GT, ASAT, ALAT Consult arts/VS/PA 	<p>Na 1^e jaar thiopurine gebruik, iedere 6 maanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hb, MCV (kan verhoogd zijn bij thiopurine gebruik), trombocyten, leukocyten + machine differentiatie, kreatinine, alkalische fosfatase, bilirubine (totaal), gamma-GT, ASAT, ALAT Op indicatie: feces calprotectine Consult door arts/VS/PA
Streefspiegels	
<p>6-TGN: 230-450 pmol/8*10⁸ RBC (Lennard Methode) DICC 6-TGN: 300-600 pmol/8*10⁸ RBC (Dervieux Methode) 6-MMP: <5700 pmol/8*10⁸ RBC</p> <p>Bij laag 6-TGN en hoog 6-MMP Kwart van de dosis en toevoegen 100 mg allopurinol onder frequente controle bloedbeeld en spiegels.</p>	