

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V09210706

# Praktisk anvendelse af thiopuriner hos patienter med kronisk inflammatoriske tarmsygdomme

Mirabella Zhao<sup>1, 2</sup>, Mads Damsgaard Wewer<sup>1, 2, 3</sup>, Jacob Tveiten Bjerrum<sup>4</sup>, Casper Steenholdt<sup>4</sup>, Frank Schiødt<sup>5</sup>, Kent Haderslev<sup>6</sup>, Marianne Kiszka-Kanowitz<sup>1, 2</sup>, Pia Munkholm<sup>7</sup>, Jakob Seidelin<sup>4</sup> & Johan Burisch<sup>1, 2, 4</sup>

1) Gastroenheden, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 2) Copenhagen Center for Inflammatory Bowel Disease in Children, Adolescents and Adults, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 3) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 4) Medicinsk Klinik, Afdeling for Mave-, Tarm- og Leverlidelser, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital, 5) Abdominalcenter K, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, 6) Medicinsk Gastroenterologisk Klinik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 7) Kirurgisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital – Hillerød

Ugeskr Læger 2022;184:V09210706

### HOVEDBUDSKABER

- Thiopuriner er fortsat en vigtig del af behandlingen af kronisk inflammatorisk tarmsygdom
- Bestemmelse af thiopurinmetyltransferasegeno- og -fænotype og metabolitmåling er vigtig for at opnå optimal effekt med færrest mulige bivirkninger
- Ophør med thiopurinbehandling skal overvejes efter 3-4 år i remission, men bero på en individuel risikovurdering.

Thiopuriner (azathioprin og mercaptopurin) er immunmodulerende lægemidler, som siden 1960'erne har været anvendt som remissionsbevarende behandling til patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD) [1, 2]. Inden for de seneste årtier er det blevet muligt at behandle IBD med en række nye biologiske lægemidler og januskinaseinhibitorer, men thiopuriner spiller fortsat en vigtig rolle både som monoterapi og i kombination med biologiske lægemidler. Screening og tæt monitorering af patienten baseret på terapeutisk lægemiddelmonitorering kan optimere effekten af thiopurinbehandling og reducere risikoen for bivirkninger. Med denne artikel ønsker vi at give en praktisk vejledning i anvendelsen af thiopuriner hos patienter med IBD.

### HVEM SKAL TILBYDES BEHANDLING MED THIOPURINER?

Der er primært tre hovedindikationer for at behandle med thiopuriner hos IBD-patienter.

For det første vedligeholdelse af remission hos patienter med steroiddependent sygdom. Thiopuriners remissionsbevarende effekt er veldokumenteret hos både patienter med colitis ulcerosa (UC) og morbus Crohn (CD) [3, 4]. Et nyere studie tyder dog på, at den langsigtede effekt er bedst hos UC-patienter, således var 53% af patienterne med UC, men kun 34% af patienter med CD i vedvarende remission i den totale behandlingsperiode [5].

For det andet postoperativ profylakse hos patienter med CD, især ved risikofaktorer for recidiv som tidlig debut,

udbredt sygdom, stenoserende eller penetrerende sygdom, perianal sygdom og hos rygere [6].

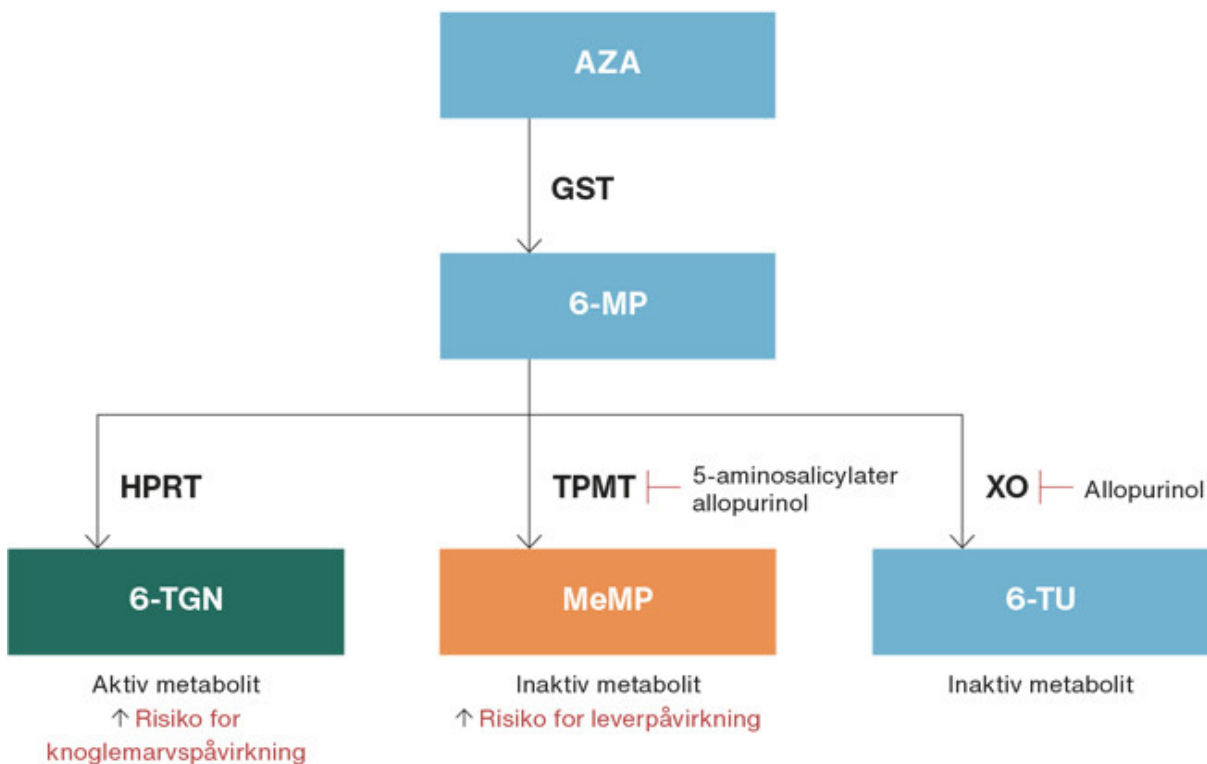
For det tredje kombination med tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere for at opnå en synergetisk effekt og reducere udviklingen af antistoffer mod TNF-hæmmere [6, 7].

## FØR BEHANDLINGSSTART

Bestemmelse af thiopurinmetyltransferase (TPMT)-genotype og/eller -fænotype anbefales før påbegyndelse af behandlingen. TPMT har betydning for metaboliseringen af thiopuriner (**Figur 1**) [8], og viden om TPMT er vejledende for doseringen af thiopuriner [7, 9]. I en kaukasid population har 10% nedsat TPMT-aktivitet (heterozygot genotype) og skal have reduceret dosis for at undgå leukopeni. Få (0,3%) er uden TPMT-aktivitet (homozygot genotype) og risikerer at få svær knoglemarvssuppression, hvorfor thiopuriner bør undgås. De resterende 90% har normal TPMT-aktivitet (vildtype), og thiopurin doseres efter vægt (azathioprin doseres 2,0-2,5 mg/kg, 6-mercaptopurin (6-MP) doseres 1,0-1,5 mg/kg). Alternativt reduceres dosis af thiopurin til en tredjedel til en fjerdedel og gives i kombination med allopurinol (**Figur 2**) [7, 9]. Et dansk studie tyder på, at direkte kombinationsbehandling med allopurinol hos alle patienter med homozygot fænotype også er en mulighed [10]. Levende vacciner må ikke gives under behandling med thiopuriner. Det er derfor hensigtsmæssigt at overveje, om dette skal/kan gøres inden opstart af behandlingen. Thiopuriner kan tidligst gives fire uger efter indgift af levende vaccine.

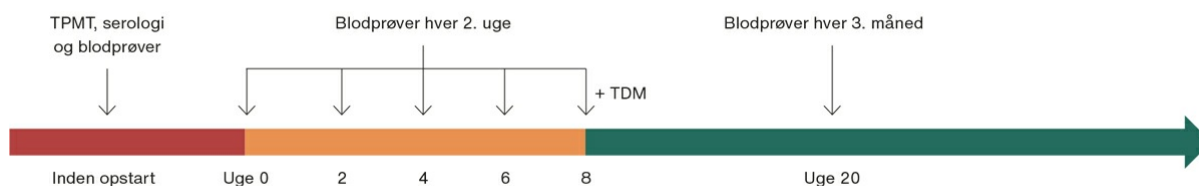
**FIGUR 1** Metabolisering af azathioprin og 6-mercaptopurin [31].

Azathioprin (AZA) er en prodrug, som omdannes til 6-mercaptopurin (6-MP) ved kløvning af enzymet glutation-S-transferase (GST). 6-MP metaboliseres i leveren hovedsageligt ved tre konkurrerende pathways, som involverer 1) enzymet hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferase (HPRT), hvorved den aktive metabolit 6-tioguanin (6-TGN) bliver dannet, 2) enzymet thiopurin-S-metyltransferase (TPMT), som danner den inaktive metabolit 6-metylmercaptapurin (MeMP) og 3) enzymet xanthinoxidase (XO), som danner den inaktive metabolit 6-thiouracil (6-TU). Den aktive metabolit 6-TGN er en antimetabolit og udøver sin effekt ved at hæmme DNA-syntesen i T-lymfocytter og ved at hæmme signalering via rac1-proteiner, som er vigtig for proinflammatoriske T-cellerespons. Ved lav TPMT-aktivitet forskydes metabolismen mod 6-TGN. Høje niveauer af 6-TGN er associeret med risiko for knoglemarvs-påvirkning pga. hæmning af DNA-syntesen i andre celler. Ved høj TPMT-aktivitet øges mængden af MeMP, som øger risikoen for almindeligt forekommende bivirkninger, herunder leverpåvirkning. Hos patienter med høj ratio af MeMP/6-TGN vil tillæg af allopurinol tvinge metabolismen mod produktion af den aktive metabolit 6-TGN.



**FIGUR 2** Screening forud for behandlingsstart med thiopuriner, eventuel screening for infektioner, anbefalede vaccinationer og anbefalet interval for blodprøvekontrol efter behandlingsstart [7, 10].

Screening forud for behandlingsstart med thiopuriner			
TPMT-genotype	Vildtype/normal eller høj aktivitet	Heterozygot/intermediær aktivitet	Homozygot/lav aktivitet
TPMT-fænotype	> 14,8 IU/ml	5-14,8 IU/ml	< 5 IU/ml
Startdosis azathioprin	2,0-2,5 mg/kg/dag	50% af standarddosis	Undlad behandling
Startdosis mercaptopurin	1,0-1,5 mg/kg/dag	50% af standarddosis	Undlad behandling
Screening for infektioner	Agens	Undersøgelse	
	HB	Anti-HBV	
	HC	Anti-HCV	
	Hiv	Hiv-antistoffer	
	EBV	EBV-IgM	
	VZV	Anti-VZV	
Anbefalede vacciner	Vaccine	Målgruppe	Interval
	Pneumokok	Alle	Tid 0 og booster efter 5 år
	Influenza	Alle	Gentages årligt
	HB	Seronegative	3 doser på dag 0, efter 1 måned og efter 6 måneder
	VZ	Seronegative	2 doser med 4-8 ugers mellemrum
	Humant papillomvirus	Unge 9-26 år	9-15-årige: 2 doser med 6 måneders mellemrum 16-26-årige: 3 doser på dag 0, efter 1 måned og efter 4 måneder



EBV = Epstein-Barr-virus; HBV = hepatitis B-virus; HCV = hepatitis C-virus; TDM = terapeutisk lægemiddelmonitorering; TPMT = thiopurin-S-metyltransferase; VZV = varicella-zoster-virus.

På grund af thiopuriners immunsupprimerende effekter kan man overveje at undersøge patientens immuniseringsstatus og serologi for latente infektioner inden opstart (Figur 2) [7, 11]. Der har særligt været rejst bekymring for behandling af patienter, som ikke tidligere har haft Epstein-Barr-virus (EBV), idet primær EBV-infektion i sjældne tilfælde har ført til lymfoproliferativ sygdom og hæmfagocytose hos yngre patienter. Forsigtighed bør derfor udvises ved behandling af unge EBV-seronegative patienter. Screening for serologi mindsker dog ikke risikoen for reaktivering af EBV, og påbegyndelse af behandling må altid vurderes ud fra den konkrete patient. I Figur 2 opsummeres de anbefalede vacciner og serologisk screening inden påbegyndelse af thiopuriner [11].

## MONITORERING EFTER BEHANDLINGSSTART OG VED DOSISJUSTERINGER

Efter påbegyndelse anbefales patienten tæt kontrol med blodprøver (hæmatologi, levertal og amylase). Et vejledende interval for blodprøvekontrol er hver anden uge frem til uge otte, herefter hver tredje måned. [7] Niveaue af thiopurinmetabolitterne 6-tioguanin (6-TGN) og metylmercaptopurin (MeMP) formodes at opnå et stabilt niveau efter seks ugers behandling, og målingen af 6-TGN og MeMP ved mistanke om bivirkninger eller behandlingssvigt kan anvendes til vejledning af den videre behandling. 6-TGN er den aktive metabolit, og erfaringsmæssigt er det terapeutiske niveau af 6-TGN over 200 nmol/mmol hæmoglobin. MeMP har ingen terapeutisk effekt, men kan ved værdier over 1.000-2.000 give anledning til bivirkninger, herunder leverpåvirkning [6, 9]. Der er ikke evidens for proaktiv måling af 6-TGN og MeMP.

Fortolkningen af metabolitprofilen fremgår af **Tabel 1**. Særligt skal nævnes patienter med vildtype-TPMT og høj TPMT-aktivitet, som har lavt 6-TGN-niveau trods højt MeMP-niveau (en ratio af MeMP/6-TGN > 11 kan være vejledende) [7]. Fænomenet er kendt som shunting. Disse patienter har ofte dårlig effekt af behandlingen samt øget risiko for bivirkninger og kan derfor have gavn af kombinationsbehandling med allopurinol, som mindsker shuntingen med øgning af 6-TGN-niveauet og dermed fald i MeMP-niveauet til følge (Figur 1). Hvis der omlægges til kombinationsbehandling med allopurinol, skal dosis af thiopurin reduceres til en tredjedel til en fjerdedel i kombination med allopurinol (50-)100 mg. Efter omlægning skal blodprøverne kontrolleres som ved opstart af behandlingen.

**TABEL 1** Fortolkning af metabolitprofil ved thiopurinbehandling og anbefalet interval for blodprøvekontrol [7, 31].

	6-TGN-koncentration, nmol/mmol Hgbt	MeMP-koncentration, nmol/mmol Hgb	Håndtering
Dårlig kompliance	Umåleligt lav	Umåleligt lav	Patientvejledning
Underdosering	Lav: < 200	Lav/normal: < 1.000-1.500	Optitrering og gentagelse af TDM
Thiopurinshunt	Lav: < 200	1.000-1.500 Vejledende ratio: MeMP/TGN > 11	Dosisreduktion til 25-33% Opstart af allopurinol 100 mg/dag Gentagelse af TDM
Terapeutisk niveau eller thiopurinrefraktær	Terapeutisk: 200-300	Normal: < 1.500	Skift behandlingskategori, hvis der ikke er respons
Mulig overdosering	Terapeutisk: 200-300	Høj: 1.500-2.000	Forsøg dosisreduktion ved samtidige bivirkninger Gentag efter 6-8 uger TDM Overvej kombinationsbehandling med allopurinol 100 mg/dag, hvis respons forsvinder, og 6-TGN-koncentration er lav i normalområdet
Overdosering	Høj: > 300	Høj: > 2.000	Overvej dosisreduktion og gentagelse af TDM

Hgb = hæmoglobin; MeMP = metylmercaptopurin; TDM = terapeutisk lægemiddelmonitorering; TGN = tioguanin

## BIVIRKNINGER TIL THIOPURINER

Bivirkninger til thiopuriner kan både vise sig på kort og lang sigt og forekommer hos ca. 30% (**Tabel 2**). Lettere kvalme i opstartsfasen kan mindskes ved, at medicinen tages til natten.

De hyppigste bivirkninger forekommer efter 4-6 ugers behandling og er typisk gastrointestinale gener som kvalme, opkastning og mavesmerter, men der kan også forekomme influenzalignende symptomer som feber, muskel- og ledsmerter samt udslæt. Let leverpåvirkning kan ses i form af forhøjet ALAT-niveau, undertiden ses også forhøjelse af niveauet af C-reaktivt protein eller amylase. Disse bivirkninger forsvinder ofte kort tid efter ophør med behandlingen. Hvis patienten oplever bivirkninger, anbefales måling af metabolitter, da disse er vejledende for den videre behandling. Tyder metabolitmålingen på shunting, kan behandling med thiopuriner genoptages i reduceret dosis i kombination med allopurinol. Hvis der ikke er tegn på shunting, kan skift til 6-MP forsøges [5]. Leukopeni kan skyldes høje 6-TGN-niveauer, hvilket bør føre til dosisreduktion, men tilstanden kan også ses ved meget høje MeMP-niveauer, da anbefales kombinationsbehandling med allopurinol [5]. Akut pankreatitis forekommer hos under 10% og har som regel et mildt forløb [12]. Ved pankreatitis bør videre behandling med thiopuriner undgås.



**TABEL 2** Håndtering af bivirkninger [7].

Bivirkning	Håndtering
Influenzalignende symptomer	Omlæg til natlig dosering Skift fra AZA til 6-MP Mulighed for kombinationsbehandling med 100 mg allopurinol Skift til anden behandlingskategori ved hypersensitivitetsreaktion
Kvalme og opkast	Omlæg til natlig dosering ved lette symptomer Overvej thiopurinshunt: 33-25% dosering af AZA eller 6-MP samt 100 mg allopurinol Skift fra AZA til 6-MP
Leverpåvirkning	Stop behandling Overvej hepatologisk differentialdiagnose Skift fra AZA til 6-MP Thiopurinshunt: 33-25% dosering af AZA eller 6-MP samt 100 mg allopurinol
Akut pankreatitis	Videre behandling med thiopuriner er kontraindiceret
Knoglemarvspåvirkning	Tæt monitorering af leukocytter Reducer eller seponer thiopurinbehandling Ved normalisering kan behandling genopstartes under hensyn til evt. overdosering og thiopurinshunt Der anbefales stop af thiopurinbehandling, hvis der er påvist lav eller normal 6-TGN-koncentration

AZA = azathioprin; MP = mercaptopurin; TGN = tioguanin.

På længere sigt bør man være opmærksom på den øgede risiko for infektioner, særligt virale infektioner. Risikoen er størst hos de ældre patienter [13]. Svær primær infektion med cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster-virus og EBV er beskrevet. Reaktivering af latent EBV eller CMV ses og har i sjældne tilfælde ført til den livstruende tilstand hæmfagocytisk syndrom. Denne tilstand bør overvejes ved uafklaret feber, træthed, lymfadenopati og pancytopeni og skal håndteres af hæmatologer. Der er påvist en øget relativ risiko for malignitet ved thiopuriner, om end den absolutte risiko er lav og aldersafhængig [14]. Der er således en tre gange forøget risiko for lymfom blandt IBD-patienter i thiopurinbehandling sammenlignet med baggrundspopulationen, dog falder risikoen til nær baseline efter behandlingsophør [15, 16]. Nonmelanomhudcancer har også øget forekomst ved både aktiv og tidligere thiopurinbehandling [17]. Det er derfor vigtigt at rådgive patienterne om solbeskyttelse, og dermatologiske kontroller kan anbefales. Ydermere er der påvist en association mellem thiopuriner og udvikling af urinvejscancer og cervikal dysplasi [14]. Patienterne anbefales at følge det almindelige screeningsprogram for celleforandringer.

## KOMBINATIONSTERAPI MED THIOPURINER OG BIOLOGISKE LÆGEMIDLER

Kombinationsterapi med thiopurin og TNF-hæmmere, infliximab og adalimumab anbefales frem for monoterapi med TNF-hæmmere, idet kombinationsterapi øger effekten af behandlingen [18]. Derimod er der sparsom evidens for kombinationsterapi ved behandling med nyere biologiske lægemidler [19]. Den gunstige effekt af kombinationsterapi skyldes primært en nedsat risiko for dannelse af antistoffer, der neutraliserer effekten af infliximab og adalimumab og fører til tab af behandlingsrespons [20]. Denne effekt giver også gevinst hos patienter, der tidligere har haft svigt på thiopuriner [21]. Opstart af kombinationsbehandling bør også overvejes ved ny behandling med TNF-hæmmer hos patienter, der tidligere har dannet antistoffer, da det nedsætter risikoen for antistofdannelse mod det nye lægemiddel og dermed risikoen for terapivigt [22]. Man

skal være opmærksom på den øgede risiko for alvorlige og opportunistiske infektioner ved kombinationsterapi [13] samt den yderligere to-tre gange forøgede risiko for lymfomer ved kombinationsterapi sammenlignet med thiopurinmonoterapi [23]. Særligt hos yngre mænd ses det meget sjældne, men aggressive hepatospleniske T-cellelymfom, som næsten udelukkende opstår hos patienter i kombinationsterapi.

## SÆRLIGE RISIKOGRUPPER

Thiopurinbehandling hos patienter med aktuel eller tidligere cancer bør håndteres multidisciplinært. Hos patienter i aktiv behandling og nyopdaget cancer bør behandlingen om muligt seponeres. Hos patienter med tidligere cancer afhænger risikoen for recidiv af cancertypen, men overordnet bør alternative behandlingsmuligheder som 5-ASA, lokalt virkende steroider, vedolizumab eller kirurgi afdækkes, før thiopurinbehandling overvejes [24]. Thiopuriner kan anvendes hos patienter, som er gravide eller ammer, da der ikke er påvist øget risiko af hverken teratogenicitet, abort, præmatur fødsel, lav fødselsvægt eller infektioner hos nyfødte af mødre, som er blevet behandlet med thiopurin under graviditet eller amning [25]. Hos mænd er thiopurin ikke påvist at påvirke sædkvaliteten [26]. Der er sparsomme data på kombinationsbehandling med allopurinol under graviditet og amning, og den nuværende evidens er utilstrækkelig [27]. Hvorvidt en effektiv kombinationsbehandling skal fortsætte under graviditet, bør således bero på en individuel vurdering.

## OPHØR MED THIOPURINBEHANDLING

Hos patienter i længerevarende thiopurinbehandling er det vigtigt at tage stilling til ophør med behandlingen, idet risikoen for lymfom stiger med behandlingsvarigheden og alder [16]. Efter ophør oplever 30% relaps inden for to år og over 50% inden for fem år. Idet risikoen for relaps falder med varigheden af remission, anbefaler de europæiske retningslinjer, at behandlingsophør overvejes, når patienten har været i remission i 3-4 år [28]. Hos patienter i kombinationsterapi med thiopurin og infliximab kan ophør af behandling med thiopurin og fortsættelse med infliximab overvejes efter vedvarende remission i mindst et år. Alternativt kan ophør med infliximab og fortsættelse med thiopurin som monoterapi vælges, om end risikoen for tilbagefald er høj, og den nuværende evidens er sparsom [29]. Imidlertid er beslutningen om ophør af thiopurinbehandling kompliceret af den ofte tilbagevendende karakter af tarminflammationen og det heterogene sygdomsforløb hos patienter med IBD. Det er derfor afgørende, at beslutningen beror på en individuel vurdering af den enkelte patient, hvor risikoen ved fortsat behandling balanceres mod risikoen ved relaps. Med i overvejelserne bør indgå risikofaktorer for langsigtede bivirkninger ved fortsat behandling, f.eks. høj alder, mandligt køn og langvarig thiopurinbehandling, samt risikofaktorer for relaps efter ophør, f.eks. tidlig debut, strikturerende sygdom, perianal sygdom og ekstensiv affektion. Eftersom subklinisk aktivitet prædikerer relaps, bør patienten vurderes med calprotectin og ideel endoskopi for at sikre biokemisk og endoskopisk remission forud for ophør [30]. Ved kombinationsterapi bør ophør undgås hos patienter med tidligere antistofdannelse pga. høj risiko for tab af respons. Overvejelser om risici og fordele ved fortsat thiopurinbehandling bør fremlægges tydeligt for patienten, så patientens holdninger kan vægtes i beslutningen om ophør med thiopurinbehandling. Ved relaps efter ophør genvinder tre ud af fire patienter responset ved genbehandling [28].

## KONKLUSION

På trods af et stadigt stigende repertoire af lægemidler til behandling af IBD har thiopuriner i kraft af deres steroidbesparende effekt, rimelige bivirkningsprofil og gunstige pris fortsat en vigtig rolle både som monoterapi og i kombinationsregime med biologiske lægemidler. Behandling med thiopuriner kræver dog indgående viden om screening, monitorering og risikostratificering af patienter. I denne artikel har vi givet et overblik over de

vigtigste aspekter ved behandling af IBD-patienter med thiopuriner, som vi håber, vil være til hjælp for kolleger i det daglige arbejde med disse patienter.

Korrespondance *Johan Burisch*. E-mail: [johan.burisch@regionh.dk](mailto:johan.burisch@regionh.dk)

Antaget 7. december 2021

Publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 14. marts 2022

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V09210706

Rettelse den 18. oktober 2022: I afsnittet "Før behandlingsstart" er sætningen: "Et dansk studie tyder på, at direkte kombinationsbehandling med allopurinol hos alle patienter med heterozygot fænotype også er en mulighed [10]" rettet til: "Et dansk studie tyder på, at direkte kombinationsbehandling med allopurinol hos alle patienter med homozygot fænotype også er en mulighed [10]"

## SUMMARY

### Practical guide to the use of thiopurines in patients with inflammatory bowel diseases

Mirabella Zhao, Mads Damsgaard Wewer, Jacob Tveiten Bjerrum, Casper Steenholdt, Frank Schiødt, Kent Haderslev, Marianne Kiszka-Kanowitz, Pia Munkholm, Jakob Seidelin & Johan Burisch

Ugeskr Læger 2022;184:V09210706

Despite the increasing availability of biological treatment in recent years, thiopurines remain an important treatment option in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) both as monotherapy and in combination therapy with biologicals. Pre-treatment screening of thiopurine-methyltransferase activity and monitoring of thiopurine metabolites during treatment are essential to optimize the effectiveness and safety of thiopurines. This review provides an evidence-based practical guide to prescribing and monitoring thiopurines in patients with IBD.

## REFERENCER

1. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):74.
2. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):22.
3. Timmer A, Patton PH, Chande N et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5:CD000478.
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;(10):CD000067.
5. Stournaras E, Qian W, Pappas A et al. Thiopurine monotherapy is effective in ulcerative colitis but significantly less so in Crohn's disease: long-term outcomes for 11 928 patients in the UK inflammatory bowel disease biosource. *Gut*. 2021;70(4):677-86.
6. Torres J, Bonovas S, Doherty G et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
7. 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(suppl 3):1-106.
8. Kiszka-Kanowitz M, Theede K, Nielsen AM. Optimering af thiopurinbehandling ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom. *Ugeskr Læger* 2014;176:V011140019.



9. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS et al. American gastroenterological association institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;153(3):827-34.
10. 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, multicentre, parallel-arm, randomised controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2022;i trykken.
11. Rahier JF, Magro F, Abreu C et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443-68.
12. Teich N, Mohl W, Bokemeyer B et al. Azathioprine-induced acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel diseases - a prospective study on incidence and severity. *J Crohns Colitis*. 2016;10(1):61-8.
13. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS et al. Comparative risk of serious infections with biologic and/or immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):69-81.e3.
14. Greuter T, Vavricka S, König AO et al. Malignancies in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2020;101(suppl 1):136-45.
15. 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(9701):1617-25.
16. 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(5):847-58.e4.
17. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1621-5.
18. Cosnes J, Sokol H, Bourrier A et al. Adalimumab or infliximab as monotherapy, or in combination with an immunomodulator, in the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(10):1102-13.
19. Yzet C, Diouf M, Singh S et al. No benefit of concomitant immunomodulator therapy on efficacy of biologics that are not tumor necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(4):668-79.e8.
20. Kennedy NA, Heap GA, Green HD et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(5):341-53.
21. Bar-Yoseph H, Waterman M, Almog R et al. Prevention of antidrug antibody formation to infliximab in Crohn's patients With prior failure of thiopurines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(1):69-75.
22. Roblin X, Williet N, Boschetti G et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: A prospective randomised trial. *Gut*. 2020;69(7):1206-12.
23. Chupin A, Perduca V, Meyer A et al. Systematic review with meta-analysis: comparative risk of lymphoma with anti-tumour necrosis factor agents and/or thiopurines in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1289-97.
24. Annese V, Beaugerie L, Egan L et al. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(11):945-65.
25. Mahadevan U, Long MD, Kane SV et al. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics and thiopurines among women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1131-9.
26. Grosen A, Bungum M, Christensen LA et al. Semen quality and sperm DNA integrity in patients with severe active inflammatory bowel disease and effects of tumour necrosis factor-alpha inhibitors. *J Crohns Colitis*. 2019;13(5):564-71.
27. Simsek M, Opperman RCM, Mulder CJJ et al. The teratogenicity of allopurinol: a comprehensive review of animal and human studies. *Reprod Toxicol*. 2018;81:180-7.
28. Dohos D, Hanák L, Szakács 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(2):220-33.
29. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012;142(1):63-70.e5.
30. 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(1):17-31.

