

# Nasjonal prosedyre for kontrollrutiner konvensjonelle syntetiske DMARD

## Forord

Nasjonal prosedyre for kontrollrutiner/ monitorering av behandling med «conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs» (csDMARD) i Norge er laget på oppdrag fra Norsk revmatologisk forening. Avdelingen har valgt å lage prosedyre for de vanligste csDMARD, og ikke for alle csDMARD i bruk i revmatologi.

Hensikten med kontrollrutinene er å fange opp tegn på bivirkninger og toksisitet før alvorlige komplikasjoner inntreffer.

Pasient og fastlege må informeres grundig om det enkelte medikament, dose, administrasjonsform, evt viktige interaksjoner, forventet effekt og kontrollrutiner.

Alle legene ved revmatologisk avdeling ved Ålesund Sykehus i Helse Møre og Romsdal har bidratt i utarbeidelsen av prosedyrene. Overlege Hallvard Fremstad og seksjonsoverlege Karen Agnete Irgens har fungert som redaktører for prosedyrene.

Bakgrunnsarbeidet til de enkelte medikamentene ble gjort av følgende leger:

Methotrexate – LIS-lege/ konstituert overlege Ole Lianes (for tiden Haukeland universitetssykehus)

Sulfasalazin – Overlege Hallvard Fremstad

Leflunomid – LIS-lege Liv Rønneberg Gåsemyr

Hydroksyklorokinsulfat – LIS-lege Hasina Hønnås

Azathioprin – Seksjonsoverlege Karen A Irgens

Mykofenolat – Overlege Maud-Kristine Aga Ljoså

Prosedyren er ordnet i kapitler for hvert medikament, først en skriftlig oversikt over medikamentet med litteraturliste, deretter opplysningene ordnet i en tabell. Helt til slutt er en tabell (kontrollskjema csDMARD) med alle medikamentene med de viktigste momentene som må tas i betraktning ved oppstart og monitorering av behandlingen med csDMARD.

Karen Agnete Irgens og Hallvard Fremstad

November 2017

# Innholdsfortegnelse

<b>1. GENERELLE PRINSIPP- ANSVARFORDELING .....</b>	<b>2</b>
<b>2. METHOTREXATE.....</b>	<b>3</b>
<b>3. SULFASALAZIN.....</b>	<b>7</b>
<b>4. LEFLUNOMID .....</b>	<b>11</b>
<b>5. HYDROKSYKLOROKINSULFAT .....</b>	<b>15</b>
<b>6. AZATHIOPRIN.....</b>	<b>19</b>
<b>7. MYKOFENOLATMOFETIL.....</b>	<b>23</b>
<b>8. KONTROLLSKJEMA csDMARD.....</b>	<b>26</b>

## Generelle prinsip - Ansvarsfordeling

### Revmatolog

Behandling med csDMARD er en spesialistoppgave. Legene i revmatologi som følger opp behandlingen må ha oversikt over pasientens csDMARD dosering og evt bivirkninger. Legene er avhengig av tilbakemelding fra fastlegen og/ eller pasientene ved endringer i behandlingen. Før behandlingsoppstart er det viktig at pasienten vurderes med hensyn på risikofaktorer, andre sykdommer og andre medikament og eventuelle interaksjoner.

### Pasient

Pasientene må informeres grundig om det enkelte medikament, dose, administrasjonsform, evt viktige interaksjoner, forventet effekt og kontrollrutiner. Vi anbefaler at pasientene får utdelt skriftlig informasjonsmateriell (<http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-revmatologisk-forening/Pasientinformasjon/pasientinformasjon-om-legemidler/>)

Det er pasientens ansvar å møte opp til kontroller og blodprøvetaking.

Pasienten bør ha mulighet til å henvende seg direkte til revmatologisk avdeling ved usikkerhet vedrørende medikament.

### Fastlege

Fastlegene må få informasjon om csDMARD dose, administrasjon, potensielle bivirkninger og kontrollrutiner. Hensikten med kontrollrutinene er å fange opp tegn på bivirkninger og toksisitet før alvorlige komplikasjoner inntre. Ansvaret for å følge opp resultatet av rutinekontrollene kan delegeres til fastlegen. Det må avklares tydelig hvem som har ansvar for å følge opp avvikende blodverdier, hypertensjon eller andre symptom på bivirkninger.

Dersom medikament seponeres eller dosen endres, ønsker revmatolog tilbakemelding, da det kan ha betydning for videre behandling.

### Kirurgi

Vi har i våre retningslinjer valgt å skrive bruk av csDMARD ved elektiv kirurgi istedenfor ortopedisk kirurgi. Vi har kun funnet vitenskapelig litteratur og forskningsstudier om bruk av csDMARD ved ortopedisk kirurgi. Vi har ikke funnet informasjon om bruk av csDMARD ved bløtdelskirurgi.

(Referanse 13-15 side 9.)

# Nasjonale retningslinjer for behandling med Methotrexate ved revmatologisk sykdom.

**Bruksområder:** RA, PsA.

Medikamentet er anbefalt som steroidsparende medikament ved systemiske bindevevssykdommer og vaskulitter (4).

**Virkningsmekanisme:** Methotrexate (MTX) er en folsyreantagonist og virker ved å hemme enzymet tetrahydrofolat reduktase, som omdanner folsyre til tetrahydrofolat og er nødvendig for DNA-syntese og celledeling (6, 7). Dette gir blant annet en doseavhengig hemming av beinmargsceller og dermed også immunsuppresjon (6). MTX anses velegnet til langtidsbruk ut fra en akseptabel bivirkningsprofil (4).

**Administrasjon:** Medikamentet administreres ukentlig på fastsatt dag, enten som tabletter eller subcutan injeksjon (6). Det er vesentlig at pasienten er helt innforstått med at medikamentet tas kun én dag i uken, ettersom daglig bruk vil medføre betydelig risiko for toksisitet.

Som tilleggsmedikasjon gis folsyre, som i en metaanalyse har vist å redusere gastrointestinal og hepatisk toksisitet (4). Selv store mengder folsyre vil ikke reversere effekten av MTX (6).

Folsyretilskudd kan dermed for enkelhets skyld gis daglig.

**Dosering:** Ihht EULAR update fra 2016 (1) bør MTX raskt økes, vanligvis til 25-30 mg/uke, p.o. eller s.c., med tilskudd av Folsyre.

Parenteral/subcutan administrasjon bør vurderes ved dose > 20 mg/ uke, intoleranse eller inadekvat respons på tablettbehandling (4). Biotilgjengelighet av parenteralt MTX er høyere enn ved tablettbehandling (8). Folsyre gis en gang daglig som 1 mg tablett (6, 7).

**Kontraindikasjoner/ forsiktighetsregler:** Kronisk lever- og nyresykdom. Kronisk lungesykdom, ikke minst interstitiell lungesykdom. Leukopeni eller nøytropeni. Trombocytopeni. Graviditet eller manglende prevensjon hos kvinner i fertil alder (4,9).

Spesiell oppmerksomhet ved alder > 70 år, polyfarmasi, kronisk alkoholmisbruk, akutt eller kronisk infeksjon (4).

## **Forberedelser før oppstart:**

*Blodprøver:* Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, ALAT, kreatinin. Vurdér serologi for hepatitt B/C og HIV, samt graviditetstest (4).

*Lungeutredning:* Røntgen thorax (tatt innen siste år er tilstrekkelig) som screening for kronisk lungesykdom (4), evt spirometri med DLCO og HRCT thorax ved avvikende røntgenfunn eller klinisk mistanke om tilgrunnliggende lungesykdom. Ved DLCO < 70% av forventet bør HRCT thorax gjennomføres (9).

**Monitorering:** Blodprøvekontroll Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, ALAT, kreatinin, hver 2.-4. uke første 3 mnd, deretter hver 2.-3. mnd ved stabil dose. (4).

Ved doseøkning hyppigere kontroll.

Stigning av ALAT til > 3 x øvre normalgrense, bør medføre pause i MTX behandling. Medikamentet kan gjeninsettes i lavere dose ved normalisering av leverparametre. Levercirrhose/fibrose er sjelden ved bruk av MTX (4).

Toksisk lungebivirkning av MTX (pneumonitt) er en potensielt fatal hypersensitivitetsreaksjon, som i de fleste tilfeller inntreffer innen første året etter behandlingsstart og skal medføre seponering (9). Subakutt utvikling av dyspnè, ikke-produktiv hoste og feber er vanligste manifestasjonsform, men mer akutt og fulminant sykdomsbilde kan forekomme (10). Bildediagnostikk (HRCT) og spirometri/DLCO vil da være nyttig, normale funn utelukker likevel ikke en årsakssammenheng. Pasienten må gjøres spesielt oppmerksom på symptomer ved lungebivirkning ved oppstart.

### **Svangerskap og amming:**

Methotrexate er teratogen og øker raten av spontanabort og skal seponeres 3 måneder før planlagt konsepsjon, men tilskudd av folsyre 1mg/dag skal kontinuieres. Sikker prevensjon må benyttes.

Folsyre 1 mg daglig under hele svangerskapet.

*Menn:* Individuell vurdering hos menn (se metodeboken).

*Amming:* MTX skal ikke benyttes under amming.

**Elektiv kirurgi:** MTX kan trygt videreføres i forbindelse med kirurgiske inngrep. Medikamentet medførte i en randomisert kontrollert studie ingen økt infeksjonstendens ved ortopedisk kirurgi, mens behandlingspause medførte økt sykdomsaktivitet revmatisk sykdom i en annen studie (4, 5).

**Viktige interaksjoner:** Trimetoprim (evt i kombinasjonspreparat med sulfametoxazole) gir økt antifolat effekt av MTX og således markant økning i risiko for beinmargssvikt (aplasi). (9) Probenecid øker serumkonsentrasjonen av MTX og kan også medføre beinmargssvikt (9,13).

NSAIDs øker serumkonsentrasjonen av MTX ved høydosert intravenøs behandling (onkologisk terapi med MTX) (13). I konvensjonelle doser av MTX brukt ved revmatiske sykdommer anses dette ikke å være en relevant interaksjon.

**Vaksinering:** Levende, svekkede vaksiner skal i hovedregel unngås hos pasienter immunosupprimert med DMARDs.

### **Kilder:**

(1) Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update

<http://ard.bmj.com/content/early/2017/03/17/annrheumdis-2016-210715>

(2) 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. Combe B, et al. *Ann Rheum Dis* 2016;0:1–12. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210602

(3) Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ramiro S, Smolen JS, Landevè R, et al. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1-9. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208466

(4) Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. K. Visser et al *Ann Rheum Dis* 2009; 68;1086-1093. doi:10.1136/ard.2008.094474

(5) Goodman, S. M et al. 2017 American College of Rheumatology/ American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care and Research*. 2017 June 16 DOI: 10.1002/acr.23274

(6) *Felleskatalogen*

(7) Effect of Folic or Folinic Acid Supplementation on the Toxicity and Efficacy of Methotrexate in

Rheumatoid Arthritis. A Forty-Eight-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.

Annelies E. van Ede et al. *Arthritis and Rheumatism* Vol. 44, No. 7, July 2001, pp 1515-1524

(8)Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. K.Visser, D van der Heijde. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1094-1099.

doi:10.1136/ard2008.092668

(9)BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists.

K. Chakravarty, H. McDonald et al. *Rheumatology* 2008; 1 of 16. doi:10.1093/rheumatology/kel216b

(10)[www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com): Methotrexate induced lung-injury. Robert A Balk, MD.

(11) The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. C. Skorpen et al. *Ann Rheum Dis* 2016; 0;1-16. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208840

(12)*Metodebok i svangerskap og revmatiske sykdommer*. Nasjonal kompetansetjeneste for svangerskap og revmatiske sykdommer (NKSR). Revmatologisk Avdeling. St. Olavs Hospital. Oppdatert januar 2017.

(13)[www.interaksjoner.no](http://www.interaksjoner.no) (DRUID)

(14)EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Assen et al. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:414-422. doi: 10.1136/ard.2010.137216

(15)2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

J.A. Singh et al. *Arthritis and Rheumatology* Vol. 68, No. 1 January 2016, pp 1-26. DOI

10.1002/art.39480

(16) Espen A Haavardsholm et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ* 2016; 354 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4205> (Published 16 August 2016) Cite this as: *BMJ* 2016;354:i4205 <http://www.bmj.com/content/354/bmj.i4205>

## Kontrollrutiner Methotrexate

Kontraindikasjoner / Forsiktighetsregler	Kronisk lever- og nyresykdom. Kronisk lungesykdom (obs ILD). Leukopeni. Trombocytopeni. Kronisk alkoholmisbruk. Graviditet (absolutt), samt prekonseptjonelt.
Blodprøver ved / før oppstart	Blodprøver: ALAT, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, kreatinin. Vurder graviditetstest og serologi for hepatitt B/C og HIV.
Andre prøver ved oppstart	Røntgen thorax Indikasjonsavhengig spirometri/DLCO, HRCT thorax
Blodprøver ved kontroller	Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter ALAT, kreatinin.
Hyppighet av blodprøvekontroller	Anbefalt intervall: Hver 2.-4. uke i 3 mnd ved stabil dose, deretter hver 2.-3. måned (individuell tilpasset).
Bivirkningsoppmerksomhet	Lungebivirkning/pneumonitt, leverenzymstigning/toksisk leverpåvirkning, toksisk beinmargseffekt. Gastrointestinale bivirkninger (oftest milde).
Dosering	Iht EULAR recommendations fra 2016 bør MTX raskt økes, vanligvis til dose 25-30 mg/uke, p.o. eller s.c., med tilskudd av folsyre. Folsyre 1 mg tablett én gang daglig som bivirkningsprofilakse.
Tiltak ved patologiske prøvesvar	Stigning av ALAT (evt ASAT) til > 3 x øvre normalgrense bør medføre pause i MTX behandling. Medikamentet kan gjeninnsettes i lavere dose ved normalisering av leverprøve.
Graviditet	Skal ikke brukes under svangerskap. Stoppes 3 måneder før planlagt konseptjon. Folsyre 1 mg/ dag under hele svangerskapet. Kvinner i fertil alder bør bruke adekvat prevensjon under behandling med MTX. <i>Menn:</i> Individuell vurdering, se metodebok svangerskap og revmatisk sykdom
Amming	Frarådes, skal ikke brukes
Elektiv kirurgi	Methotrexate kan trygt kontinuieres. Obs nyrefunksjon
Seponering i fbm skifte av medikament	Sjelden nødvendig ( $t_{1/2}$ 3-10 timer ved revmatologiske doser)
Forholdsregler ifht cancer	Må drøftes med onkolog. Som med andre cytotoksiske legemidler kan metotreksat indusere "tumor lysis syndrome" hos pasienter med raskt voksende tumorer. Metotreksat gitt sammen med strålebehandling kan gi økt risiko for bløtdels- og benvevsnekroser. Malignt lymfom som kan oppstå hos pasienter som går på lavdosebehandling, kan gå tilbake etter at metotreksatbehandlingen er avsluttet (FK – SPC)
Annet (interaksjoner, vaksiner mm)	Trimetoprim (evt i kombinasjonspreparat med sulfametoxazole). Probenecid. MTX i revmatologiske doser kan kombineres med NSAIDs (hvis normal nyrefunksjon). Levende, svekkede vaksiner skal i hovedregel unngås hos pasienter immunosupprimert med DMARDs.

# Nasjonale retningslinjer for behandling med sulfasalazin (SSZ) ved revmatologisk sykdom.

## Bruksområder:

Revmatoid artritt (1). SSZ kan vurderes hos pasienter med perifer artritt som ledd i AS / SpA (4). SSZ kan vurderes ved persisterende eller kronisk reaktiv artritt. (10)

## Virkningsmekanisme:

Virkningsmekanismen for SSZ er ufullstendig kartlagt. Mesteparten av SSZ når tykktarmen uforandret og spaltes der ved bakteriell aktivitet slik at det danner to aktive metabolitter, sulfapyridin og mesalazin (5-aminosalisylysyre (5-ASA)). Sulfapyridin absorberes raskt i kolon mens 5-ASA stort sett holder seg i tykktarmen (1).

## Dosering:

*Voksne:* 2 enterotabletter SSZ 500 mg 2-3 ganger daglig. Dosen bør økes over de første 2-4 ukene, for eksempel 1 tbl x 2 første uken, deretter 2 tbl x 2 videre.

Om pasienten ikke har effekt av behandlingen etter 2-3 måneder, kan dosen økes til 3 gram pr. dag. Erfaringer har vist at klinisk effekt kommer etter 1-2 måneders behandling, men endelig effekt kan først evalueres etter 3 mnd.

## Kontraindikasjoner:

Overømfintlighet for noen av innholdstoffene, sulfonamider eller salisylater.  
Akutt intermitterende porfyri. (1)

## Monitorering (5, 6):

*a. Før oppstart:* Hb, leuk med diff, trc, ALAT, kreatinin

*b. Under behandling:* Hb, leuk med diff, trc, ALAT, kreatinin hver 2. – 4. uke de første 3 mnd, deretter hver 2.-3.mnd. Så fremt stabile blodprøver, kan frekvensen evt reduseres til hver 6.mnd etter 2 års behandling

*c. Ved endring (økning) av dose:* Hb, leuk med diff, trc, ALAT, kreatinin 1 mnd etter doseøkning.

**Forholdsregler (6):** Vurder pause, (etterfølgende) dosereduksjon, evt seponering dersom:

leukocytter, nøytrofile, trombocytter under normalområdet

ALAT > 2 ganger øvre normalgrense

## Vaksinasjoner:

Det anbefales at man unngår levende-baserte vaksiner. (9)

## Elektiv kirurgi:

SSZ behandlingen kan kontinuieres ved kirurgi.

Ettersom GFR kan bli redusert etter kirurgi hos predisponerte pasienter er det foreslått at Sulfasalazin evt nulles operasjonsdagen, (13) men kontinuerlig bruk kan også forsvares (14, 15).

## Bivirkninger:

Kan være av to typer; enten *idiosynkratiske* (hypersensitivitetsrelatert eller immunrelatert) eller *doserelaterte* (3):

- Idiosynkratiske bivirkninger omfatter hudreaksjoner, hepatitt, pneumonitt, agranulocytose, aplastisk anemi og hemolytisk anemi. Ved slike reaksjoner må medikamentet umiddelbart seponeres og bør ikke restartes.
- Doserelaterte bivirkninger inkluderer anoreksi, hodepine, kvalme, oppkast, diare, mageubehag, leukopeni, milde former for hemolytisk anemi og megaloblastanemi. Slike bivirkninger er doseavhengige og symptomene kan ofte lindres ved å redusere dosen (1, 3).

SSZ kan gi gulfarging av hud- og kroppsvæsker (1). Eksempelvis kan urinen bli mørkere gul/oransje og myke kontaktlinser kan misfarges (bli gule). Dette skyldes fargestoffet i tablettene og er ufarlig.

#### **Interaksjoner:**

Imurel: Sulfasalazin hemmer tiopurinmetyltransferase (TPMT). Samtidig administrering med 6-merkaptopurin, eller azatioprin, kan medføre benmargsdepresjon og leukopeni. (1)

Nedsatt absorpsjon av digoksin og folsyre rapportert ved samtidig behandling med sulfasalazin. (1)

#### **Graviditet og amming:**

Kan brukes under hele svangerskapet i dose  $\leq 2\text{g}$  / dag. Folattilskudd 1mg/dag før- og under hele svangerskapet. (8) Det er ikke sett økt forekomst av medfødte misdannelser.

*Amming:* Sulfasalazin kan brukes ved amming av friske, fullbårne spedbarn. Unngås ved prematuritet eller kjerneikterus. (7,8)

*Menn:* På bakgrunn av risiko for redusert sædkvalitet anbefales seponering av sulfasalazin 3 måneder før man forsøker å befrukte partner. (8)

#### **Kilder:**

1. Felleskatalogen <http://felleskatalogen.no/medisin/salazopyrin-en-pfizer-563691>
2. Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update <http://ard.bmj.com/content/early/2017/03/17/annrheumdis-2016-210715>
3. UpToDate [https://www.uptodate.com/contents/sulfasalazine-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis?source=search\\_result&search=sulfasalazine&selectedTitle=5~149](https://www.uptodate.com/contents/sulfasalazine-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis?source=search_result&search=sulfasalazine&selectedTitle=5~149)
4. Braun et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis <http://ard.bmj.com/content/70/6/896.full.pdf+html>
5. Baecklund et al. Provtagning och kontroller vid antireumatisk behandling Rekommendation från Svensk Reumatologisk Förening, 2016-04-05 [http://svenskeumatologi.se/wp-content/uploads/2016/08/rek\\_provtagning\\_och\\_kontroller\\_vid\\_antireumatisk\\_behandling\\_2016.pdf](http://svenskeumatologi.se/wp-content/uploads/2016/08/rek_provtagning_och_kontroller_vid_antireumatisk_behandling_2016.pdf)
6. Chakravarty et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists [http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm\\_docs/2009/d/diseasemodifying\\_antirheumatic\\_drug\\_dmard\\_therapy.pdf](http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2009/d/diseasemodifying_antirheumatic_drug_dmard_therapy.pdf)
7. Skorpen et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation <http://ard.bmj.com/content/75/5/795.full?sid=20f470a0-e088-477d-9eb2-c5c672dcd9bf9>
8. Metodebok i svangerskap og revmatiske sykdommer <https://red-stolav.hn.nhn.no/Documents/Veileder%20NKSR%20januar%202017.pdf>
9. van Assen et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases <http://ard.bmj.com/content/70/3/414.full.pdf+html>



10. Clegg, D. O., et al. (1996). "Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study." *Arthritis Rheum* 39(12): 2021-2027. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780391211/full>
11. <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/Sulfasalazine-Azulfidine>
12. <https://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/rheumatoid-arthritis/ra-treatment/#sulfasalazine>
13. Pieringer et al. Patients with Rheumatoid Arthritis Undergoing Surgery: How Should We Deal with Antirheumatic Treatment? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2007-04-01, Volume 36, Issue 5, Pages 278-286 <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S0049017206001612?returnurl=null&referrer=null>
14. Goodman, Susan. Optimizing Perioperative Outcomes for Older Patients with Rheumatoid Arthritis Undergoing Arthroplasty: Emphasis on Medication Management. *Drugs & Aging; Auckland* 32.5 (May 2015): 361-369 <http://search.proquest.com/docview/1690432808?accountid=33327>
15. Goodman, S. M et al. 2017 American College of Rheumatology/ American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care and Research*. 2017 June 16 DOI: 10.1002/acr.23274

## Kontrollrutiner sulfasalazin ( Salazopyrin EN )

Kontraindikasjoner	Overømfintlighet for noen av innholdsstoffene, sulfonamider eller salisylater. Akutt intermitterende porfyri
Blodprøver ved / før oppstart	Hb, leuk med diff, trc, Kreatinin, ALAT
Andre prøver ved oppstart	
Blodprøver ved kontroller	Hb, leuk med diff, trc, Kreatinin og ALAT
Hypighet av blodprøvekontroller	Hver 2.-4. uke de første 3 mnd, deretter hver 2.- 3.mnd ved stabil dose Frekvensen kan evt reduseres til hver 6.mnd etter 2 års behandling. <i>Ved endring (økning) av dose:</i> Blodprøvekontroll 1 mnd etter doseøkning.
Bivirkningsoppmerksomhet	Hudreaksjoner, hepatitt, pneumonitt, agranulocytose, aplastisk anemi og hemolytiskanemi. Ved slike reaksjoner må medikamentet umiddelbart seponeres og bør ikke restartes. Doserelaterte: anoreksi, hodepine, kvalme, oppkast, diare, mageubehag, leukopeni, milde former for hemolytisk anemi og megaloblastanemi. Kan ofte lindres ved å redusere dosen.
Dosering	Opptapping: Uke 1: 1 tbl morgen + 1 tbl kveld Fom uke 2: 2 tbl morgen + 2 tbl kveld. Maksdose er 3 gram / døgn.
Tiltak ved patologiske prøvesvar	Vurder dosereduksjon, pause, evt seponering dersom: Leukocytter, nøytrofile, trombocytter under nedre referanseområde. ALAT > 2 ganger øvre normalgrense.
Graviditet	Kan brukes under hele svangerskapet. Dose ≤ 2g / dag. Folattilskudd 1mg/dag før- og under hele svangerskapet. Menn (paternell eksponering): På bakgrunn av risiko for redusert sædkvalitet anbefales seponering av sulfasalazin 3 måneder før man forsøker å befrukte partner.
Amming	Sulfasalazin kan anvendes ved amming av friske, fullbårne spedbarn. Må unngås ved prematuritet eller kjerneikterus.
Elektive kirurgi	Kan brukes. Evt nulles operasjonsdagen ved lav GFR
Seponering i fbm skifte av medikament	Ikke nødvendig
Forholdsregler ifht cancer	Ingen
Annet (interaksjoner, vaksiner mm)	Azathioprin, digoxin. Se <a href="http://www.interaksjoner.no">www.interaksjoner.no</a> Unngå levende svekkede vaksiner.

# Nasjonale retningslinjer for behandling med leflunomid (Arava) ved revmatologisk sykdom.

**Bruksområder** (1, 2): Godkjente indikasjoner RA, psoriasisartritt.

**Virkningsmekanisme** (1,2): Leflunomid omdannes til en aktiv metabolitt ved førstepassasjemetabolisme i tarmvegg og lever. Utskilles via nyrer og galle. Halveringstid 15 dager. Virkning: Den aktive substansen hemmer et enzym som påvirker nysyntesen av pyrimidin og har dermed antiproliferative egenskaper, spesielt i lymfoid vev.

**Dosering:** EULAR (7) anbefaler å gå rett på vedlikeholdsdose Arava 20 mg daglig, evt. Arava 10 mg daglig dersom bivirkninger gjør dosereduksjon nødvendig. Initial metningsdose på Arava 100 mg daglig i 3 dager på rad er lite brukt pga GI-bivirkninger (1, 2).

**Kontraindikasjoner** (1, 2, 3, 4): Nedsatt leverfunksjon. Overfølsomhet for virkestoff eller hjelpestoff, alvorlig immunsvikt, alvorlige infeksjoner, noen sjeldne medfødte tilstander, graviditet og amming. I og med at legemiddelet har så lang halveringstid, og medikamentet er kontraindisert ved graviditet, bør det ikke gis til kvinner i fertil alder.

**Monitorering** (1, 2, 3, 4, 5): Blodprøver og BT

*Før oppstart:* BT og blodprøver: Hb, leukocytter med diff, trc, ALAT, kreatinin.

*Under behandling:* BT-kontroll: 1 gang pr måned de første 3 mnd, deretter hver 3. - 6. måned.

Hyppigere ved hypertensjon.

Blodprøver: Hb, leukocytter med diff, trc, ALAT, kreatinin hver 2.- 4. uke de første 3 mnd, deretter hver 2.-3. mnd ved stabile verdier.

Kreatinin (med GFR) skal kontrolleres før oppstart med Arava. Kreatinin (og GFR) bør også kontrolleres underveis i behandlingen. Ikke fordi Arava gir nyresvikt, men fordi det er av betydning å vite om pasienten utvikler nyresvikt.

Hypokalemi og hypofosfatemi er mindre vanlig bivirkning, og vi anbefaler ikke regelmessig kontroll av dette.

**Forholdsregler** (1, 2, 3, 4, 5): Ved hypertensjon før oppstart skal blodtrykket behandles først. Dersom blodtrykket stiger under behandling og man ikke får kontroll på det (feks ved dosereduksjon Arava eller antihypertensiv behandling), må Arava seponeres. (4)

Ved forhøyet ALAT på mellom 2-3 ganger øvre normalverdi, bør dosereduksjon fra Arava 20 mg til 10 mg vurderes. Hvis ALAT-økning over 2-3 ganger øvre normalverdi vedvarer, eller hvis ALAT øker til over 3 ganger øvre normalverdi, må man vurdere å avslutte behandling med leflunomid og eventuelt utvaskingsprosedyre settes i gang. Det anbefales å fortsette monitorering av leverenzymmer etter avsluttet behandling med leflunomid til leverenzymnivåene har sunket til det normale. (1)

Pga lang halveringstid leflunomid kan utvaskingsprosedyre gjøres (for eksempel ved alvorlig bivirkning, graviditetsønske). Gi Kolestyramin 8 g x 3 i 11 dager, eller Kull 50 g x 4 i 11 dager. (1, 2)

**Vaksinasjoner:** Vaksinasjon med levende vaksiner er ikke anbefalt under leflunomidbehandling eller kort tid etter seponering (kfr lang  $t_{1/2}$ ). (1, 3)

**Elektiv kirurgi:** Kan brukes (se guidelines fra American College of Rheumatology/ American Association of Hip and Knee Surgeons). (8) Seponering problematisk pga lang  $t_{1/2}$ . Perioperativ risiko uavklart. (9) Selv om det ikke foreligger spesifikke studier kan kortvarig opphold vurderes i fbm artroplastikk hos eldre pasienter (10).

**Bivirkninger** (1, 2, 3, 4): Mild økning av blodtrykket er vanlig bivirkning (1/10-1/100), alvorlig økning av blodtrykket er sjelden bivirkning (1/1000-1/10.000).

GI: Vanlige: forhøyede leverparametre (transaminaser [spesielt ALAT], sjeldnere gamma GT, ALP, bilirubin), diaré, kvalme, oppkast, kolitt. Sjeldne: hepatitt, gulsott/kolestase. Svært sjeldne: alvorlig leverskade som leversvikt og akutt levernekrose som kan være fatal. Beinmargssuppresjon: leukopeni  $>2 \times 10^9/l$  vanlig bivirkning. Mindre vanlig: anemi og mild trombocytopeni. Sjelden: pancytopeni, leukopeni  $<2 \times 10^9/l$ , eosinofili. Svært sjelden: agranulocytose.

Hud: økt hårtap, eksem, utslett, pruritus, tørr hud. Mindre vanlige: urtikaria. Svært sjeldne: Alvorlige, men sjeldne hudreaksjoner (SJS, TEN, EM, DRESS).

Lunge: Interstitiell lungesykdom: sjelden 1/1000-1/10.000, men alvorlig.

**Interaksjoner** (1): Statiner, Warfarin.

Leflunomid kan gi økt serumkonsentrasjon av statiner. Hos de som står på statiner kan det være greit å kontrollere CK før behandling og etter en tids behandling. Evt. vurder dosereduksjon av statiner, kontroll av lipidstatus etc.

Dosebehovet av warfarin kan være redusert eller økt i kombinasjon med leflunomid. Pasienten bør følges opp med INR-målinger og warfarindosen tilpasses ut fra dette.

**Graviditet og amming** (1, 6): Leflunomid skal unngås hos kvinner som planlegger svangerskap i nær fremtid. Seponeres  $> 2$  år før konsepsjon eller wash-out av leflunomid.

*Amming:* Leflunomid skal ikke brukes ved amming. (Ingen data vedrørende leflunomid i brystmelk)

*Menn:* Menn kan fortsette behandling med leflunomid før konsepsjon.

#### **KILDER:**

1. Felleskatalogen: Arava <http://felleskatalogen.no/medisin/arava-sanofi-aventis-546425>

2. Norsk legemiddelhandbok: Arava  
<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/søker/+%2Barava/76025#i76075>

3. Statens legemiddelverk:  
<http6://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=7620b92d-9c5a-4a9f-befd-a6ea59d7a8cd&searchquery=arava&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>
4. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologist.  
[http://bhns.org.uk/ccs\\_files/web\\_data/Resources/Guidelines/joint%20derm%20rheum%20systemic%20guidelines.pdf](http://bhns.org.uk/ccs_files/web_data/Resources/Guidelines/joint%20derm%20rheum%20systemic%20guidelines.pdf)
5. Svenske retningslinjer: [http://svenskeumatologi.se/wp-content/uploads/2016/08/rek\\_provtagning\\_och\\_kontroller\\_vid\\_antireumatisk\\_behandling\\_2016.pdf](http://svenskeumatologi.se/wp-content/uploads/2016/08/rek_provtagning_och_kontroller_vid_antireumatisk_behandling_2016.pdf)
6. Skorpén et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation  
<http://ard.bmj.com/content/75/5/795.full.pdf+html?sid=a9ec1c18-6a9c-4d75-9639-24434a95fa6b>
7. Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update  
<http://ard.bmj.com/content/early/2017/03/17/annrheumdis-2016-210715>
8. Goodman, S. M et al. 2017 American College of Rheumatology/ American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. Arthritis Care and Research. 2017 June 16 DOI: 10.1002/acr.23274
9. Pieringer et al. Patients with Rheumatoid Arthritis Undergoing Surgery: How Should We Deal with Antirheumatic Treatment? Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2007-04-01, Volume 36, Issue 5, Pages 278-286
10. Goodman, Susan. Optimizing Perioperative Outcomes for Older Patients with Rheumatoid Arthritis Undergoing Arthroplasty: Emphasis on Medication Management. Drugs & Aging; Auckland 32.5 (May 2015): 361-369 <http://search.proquest.com/docview/1690432808?accountid=33327>

## Kontrollrutiner leflunomid (Arava)

Kontraindikasjoner	Ubehandlet hypertensjon, nedsatt leverfunksjon, alvorlig immunsvikt, nedsatt beinmargsfunksjon med signifikant anemi, trombocytopeni eller leukopeni, moderat til alvorlig nyresvikt. Graviditet og amming. Obs fertile kvinner.
Blodprøver ved oppstart	Hb, leuk m/diff, trc, ALAT, kreatinin.
Andre prøver ved oppstart	BT
Kontroller under behandling	Blodtrykk: 1 gang pr måned i 3 mnd, deretter hver 3.-6. måned. Hyppigere ved hypertensjon. Blodprøver: Hb, leuk m/diff., trc, ALAT, kreatinin hver 2.-4. uke de første 3 mnd, deretter hver 2.-3. mnd hvis stabile verdier.
Bivirkningsoppmerksomhet	Vanlig: Hypertensjon, benmargssuppresjon, leverpåvirkning, diare. Sjeldne og svært sjeldne bivirkninger: Interstitiell lungesykdom, kolitt, alvorlige hudreaksjoner
Dosering	Arava 20 mg x 1. Evt redusere til 10 mg x 1 dersom bivirkninger eller dersom samtidig behandling med rosuvastatin (Crestor), metotreksat el. andre medikamenter som kan interagere.
Tiltak ved patologiske prøvesvar	Ved forhøyet ALAT 2- 3 ganger øvre normalverdi, bør dosereduksjon fra 20 mg til 10 mg vurderes. Hvis ALAT-økning over 2 -3 ganger øvre normalverdi vedvarer må man vurdere å seponere leflunomid og utvaskingsprosedyre vurderes.
Graviditet	leflunomid skal unngås hos kvinner som planlegger svangerskap i nær fremtid. Seponeres > 2 år før konsepsjon eller utvaskingsprosedyre leflunomid. Menn kan fortsette behandling med leflunomid før konsepsjon.
Amming	Leflunomid skal ikke brukes ved amming.
Elektiv kirurgi	Kan kontinueres
Seponering i fbm skifte av medikament	Obs lang $t_{12}$ (15 dg). Ved alvorlige bivirkninger/ interaksjoner gjennomføres utvaskingsprosedyre.
Forholdsregler ifht cancer	Ingen spesifikke, evt konferer onkolog.
Annet (interaksjoner, vaksiner mm)	Levende, svekkede vaksiner skal unngås. Kan interagere med hepato- eller hematotoksiske medikament. Interagerer med rosuvastatin (i varierende grad også andre statiner) ved å gi økt serumkonsentrasjon av disse.

# Nasjonale retningslinjer for behandling med hydroksyklorokinsulfat (Plaquenil) ved revmatologisk sykdom

**Indikasjoner:** RA, SLE, Sjögren (1-6). Andre bruksområder (3, 9): palindrom revmatisme, eosinofil fasciitt, dermatomyositt (hudmanifestasjoner), sekundært APS (til SLE).

**Virkningsmekanisme:** Bare delvis kjent. (1) En rekke foreslåtte mekanismer inkluderer bla inhibering av proteolyse, kjemotaksi, fagocytose og antigenpresentering, hemming av makrofagemediert cytokinproduksjon, særlig interleukin (IL)-1 og IL-6, samt inhibering av matrix metalloproteinaser og toll-like receptors. (9)

**Dosering:** Vanlig startdose ved revmatologiske indikasjon er Plaquenil 200 mg 2 tbl daglig. Dosering en gang daglig. Dosen bør ikke overskride 6,5 mg /kg kroppsvekt /dag. (4)

**Kontraindikasjoner:** Psoriasis. Nedsatt syn og hørsel. Overfølsomhet for innholdstoffene, kinin og 4-aminokinolin. (1)

**Monitorering:** Anamnese med hensyn på kontraindikasjoner (se over).

- Forsiktighetsregler ved epilepsi (kan redusere krampeterskelen). (4)
- Blodprøver:
  - Før oppstart: Hb, leuk med diff, trc, ALAT, kreatinin (4).
  - Under behandling: Ingen faste kontroller nødvendig (3), men rimeligvis ved kontroller hos revmatolog.
- Andre undersøkelser:
  - Øyelegekontroll ved oppstart og etter 5 år hvis normal øyestatus, deretter årlig (liten risiko for retinopati ved doser  $\leq 6,5$  mg/kg/dg). (2,3)
  - Dersom ikke normal øyestatus / synskomplikasjoner under behandling, konferer / henvis øyelege (dosereduksjon evt seponering) (3,4,7).
  - Se også retningslinjene til Norsk Oftalmologisk Forening for baselineundersøkelse og videre screening hos øyelege (7):
    - En baselineundersøkelse skal finne sted i løpet av første behandlingsår. Etter 5 års behandling skal pasienten deretter screenes årlig. Tidligere/hyppigere screening vurderes hvis det finnes spesielle risikofaktorer. Både baselineundersøkelse og videre screening kan gjøres av privatpraktiserende øyelege, gitt at denne har terskelperimetri og spectral domain-optical coherence tomography (SD-OCT).

**Forsiktighetsregler:** Kan gi alvorlig hypoglykemi som kan være livstruende. Pasienten bør advares om hypoglykemirisiko og informeres om kliniske tegn. Ved symptomer bør blodsukternivået sjekkes, og behandlingen ev. gjennomgås. Kan forverre psoriasis (4). Selvmordsrelatert atferd er rapportert.

Myopati og kardiomyopati er beskrevet. Kardiomyopati kan mistenkes ved lednings-forstyrrelser og biventrikulær hypertrofi. Plaquenil bør seponeres ved kardiomyopati (1)

**Vaksinasjoner:** Ikke nærmere omtalt / beskrevet ved litteratursøk. Som for øvrige immunosuppressive legemidler anbefales generelt at man unngår levende-baserte vaksiner.

**Elektiv kirurgi:** Kan kontinueres (10, 11, 12).

**Bivirkninger (1,3):**

Kvalme, diare, utslett (kløende, makulopapulært), hodepine, svimmelhet (doserelatert).

Corneaavleiringer (reversibelt, fører ikke til synstap), retinopati (permanent synstap) 3-4 % utover 10 års bruk.

Myopati og kardiomyopati er beskrevet.

Ekstrapyramidale bivirkninger (svært sjelden).

Hematologiske svært sjeldne: Agranulocytopeni, anemi, aplastisk anemi, hemolyse (hos pasienter med glucose-6-phosphate mangel), leukopeni, trombocytopeni.

**Interaksjoner (1):**Digoxin (Økt konsentrasjon av digoksin).

Methotrexate (Økt konsentrasjon av metotreksat, men vanlig å kombinere disse to).

Ciklosporin (Økt konsentrasjon av ciklosporin).

Antacida (Nedsatt absorpsjon av hydroksyklorokin, antacida bør ikke tas de nærmeste 4 timer etter Plaquenil inntak).

**Graviditet og amming:** Kan brukes under svangerskap og amming ved indikasjon i dose  $\leq 6.5$  mg/kg/dag (5,6,8). Ved SLE-svangerskap anbefales det å fortsette behandling med hydroksyklorokin for å forebygge sykdomsoppbluss i svangerskapet (6).

**Kilder:**

1. Felleskatalogen.no SPC. <http://felleskatalogen.no/medisin/plaquenil-sanofi-aventis-562872>
2. Baecklund E, Innala L, C.kapetanovic M, Kvartröm M Ögonkontroller vid behandling med klorokinpreparat. Rekommendation från Svensk Reumatologisk Förening 2016-04-05. [http://svenskreumatologi.se/wp-content/uploads/2016/08/rek\\_klorokinogonkontroll\\_2016.pdf](http://svenskreumatologi.se/wp-content/uploads/2016/08/rek_klorokinogonkontroll_2016.pdf)
3. UpToDate
4. British Guidelines:  
[http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm\\_docs/2009/d/diseasemodifying\\_anti\\_rheumatic\\_drug\\_dmfard\\_therapy.pdf](http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2009/d/diseasemodifying_anti_rheumatic_drug_dmfard_therapy.pdf)
5. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) Ann Rheum Dis 2008;**67**:195-205
6. Metodebok, Nasjonalt kompetansesenter for Svangerskap og revmatiske sykdommer, St. Olavs Hospital <http://www.stolav.no/revma>
7. Retningslinjer Hydrochlorocin/Plaquenil (Oppdatert Mai 2016). Følg link fra <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-oftalmologisk-forening/Fag/>



8. Skorpén et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation  
<http://ard.bmj.com/content/75/5/795.full?sid=20f470a0-e088-477d-9eb2-c5c672dcd9>
9. Ben-Zvi et al. Hydroxychloroquine: From Malaria to Autoimmunity. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2012) 42:145–153. DOI 10.1007/s12016-010-8243-x  
<http://search.proquest.com/docview/927842447?accountid=33327>
10. Pieringer et al. Patients with Rheumatoid Arthritis Undergoing Surgery: How Should We Deal with Antirheumatic Treatment? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2007-04-01, Volume 36, Issue 5, Pages 278-286 <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S0049017206001612?returnurl=null&referrer=null>
11. Goodman, Susan. Optimizing Perioperative Outcomes for Older Patients with Rheumatoid Arthritis Undergoing Arthroplasty: Emphasis on Medication Management. *Drugs & Aging; Auckland* 32.5 (May 2015): 361-369  
<http://search.proquest.com/docview/1690432808?accountid=33327>
12. Goodman, S. M et al. 2017 American College of Rheumatology/ American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care and Research*. 2017 June 16 DOI: 10.1002/acr.23274

## Kontrollrutiner hydroksyklorokinsulfat (Plaquenil)

Kontraindikasjoner/ forsiktighetsregler	Psoriasis. Nedsatt syn og hørsel. Overfølsomhet for innholdsstoffene, kinin og 4-aminokinolin.
Blodprøver ved / før oppstart	Hb, leuk med diff, trc, ALAT, Kreatinin.
Andre prøver ved oppstart	Øyelegekontroll ved oppstart og etter 5 år hvis normal øyestatus, deretter årlig (liten risiko for retinopati ved doser $\leq 6,5$ mg/kg/dg)
Blodprøver ved kontroller	Ingen faste kontroller nødvendig, men rimeligvis ved kontroller hos revmatolog.
Hyppighet av blodprøvekontroller	Ingen faste
Bivirkningsoppmerksomhet	Kvalme, diare, utslett, hodepine, svimmelhet (doserelatert), corneaavleiringer. Hypoglykemi. Myopati og kardiomyopati er beskrevet. Ekstrapyramidale bivirkninger (svært sjelden). Hematologiske svært sjeldne: Agranulocytopeni, anemi, aplastisk anemi, hemolyse (i pasienter med glucose-6-phosphate mangel), leukopeni, trombocytopeni.
Dosering	Vanligvis 1- 2 tbl daglig. Dosen bør ikke overskride 6,5 mg / kg / dag.
Tiltak ved patologiske øyelegeundersøkelse	Plaquenil seponeres ved tegn på medikamentindusert retinopati
Graviditet	Kan brukes under svangerskap ved indikasjon. Dose $\leq 6.5$ mg/kg/dag
Amming	Kan brukes ved indikasjon.
Elektiv kirurgi	Kan kontinueres
Seponering i fbm skifte av medikament	Ikke nødvendig.
Forholdsregler ifht cancer	Ingen spesielle.
Annet (interaksjoner, vaksiner mm)	Digoxin (Økt konsentrasjon av digoksin) Methotrexate (Økt konsentrasjon av metotreksat, men vanlig å kombinere disse to) Ciklosporin (Økt konsentrasjon av ciklosporin) Antacida (Nedsatt absorpsjon av hydroksyklorokin, antacida bør ikke tas de nærmeste 4 timer). Generelt anbefales at man unngår levende vaksiner hos pasienter som bruker immunosuppressive medikamenter.

# Nasjonale retningslinjer for behandling med Azathioprin (AZA/ Imurel) ved revmatologisk sykdom

## Bruksområder:

SLE, RA (1), vaskulitter, PM/DM, PsA, Sjøgren sykdom og andre autoimmune sykdommer (1, 2)

**Virkningsmekanisme:** Purinantagonist som hemmer de novo-purinsyntese. Innlemmes i nukleinsyrer og gir immundempende effekt. Andre potensielle mekanismer inkl. hemming av flere trinn i nukleinsyresyntesen. Det kan ta flere uker/måneder før effekt.(1)

## Dosering:

Voksne: Start med 1 mg/kg/dag som etter 2–6 uker økes til 2–2,5 mg/kg/dag. Dosering en gang daglig. (1, 2)

## Kontraindikasjoner:

Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene (1)

## Monitorering:

a. *Før oppstart:* Hb, leukocytter m/ diff, trc, ALAT, ALP, kreatinin (3, 1, 2).

TPMT gentest kan vurderes. 0,3 % av normalbefolkningen har svært lave nivåer. Mangel på TPMT gir øket risiko for AZA beinmargshemmende effekt.(1, 2, 4, 5, 6).

b. *Under behandling:* Hb, leukocytter m/ diff, trc, ALAT, kreatinin hver 1.-2. uke de første 2- 3 mnd, deretter hver 4. uke frem til dosen har vært stabil i 6 måneder. Deretter hver 4. – 12. uke.(1, 2, 3, 7, 8)

AZA metaboliseres til 6-TGN og me-MP (via enzymet TPMT). De aktive metabolittene kan måles for å optimalisere AZA behandling ved over- eller underbehandling. Konsentrasjon av 6-TGN i erythrocytter korrelerer med effekt og toksisitet. (9)

c. *Ved endring (økning) av dose:* Hb, leukocytter m/ diff, trc, ALAT, kreatinin etter 1-2 uker, deretter hver 4. uke til stabil dose AZA i 6 måneder. (2)

## Forholdsregler:

Vurder pause, (etterfølgende) dosereduksjon, evt seponering dersom (2):

Leukocytter, nøytrofile, trombocytter under normalområdet.

ALAT > 2 ganger øvre normalgrense.

Dersom store blåmerker/ hudblødninger eller tegn på alvorlig infeksjon, sjekk blodprøver før pasienten fortsetter med AZA. (2)

## Vaksinasjoner:

Det anbefales at man unngår levende-baserte vaksiner ved immunosuppressiv behandling (1, 2, 10).

## Elektiv kirurgi:

Kan brukes (men uproblematisk om AZA stoppes operasjonsdagen). (11)

## Bivirkninger: Blant annet: (1)

Beinmargsdepresjon: Leukopeni, trombocytopeni, anemi.

Gastrointestinale: Kvalme. Pankreatitt. Hepatotoksisk/ leverskade. Kolitt.

Hypersensitivitet: Allergisk hudutslett, feber, redusert allmenntilstand med mer.

Malignitet: Hudkreft, lymfoproliferativ sykdom, cervixcancer, sarkom.

Reaktivering av virus: Varicella Zoster, JC virus. (2, 3)

**Viktige interaksjoner med risiko for alvorlige bivirkninger:** (1,2)

Allopurinol gir økt effekt av AZA, dosen AZA bør reduseres til 25 % dersom samtidig bruk.

Warfarin sin antikoagulasjonseffekt inhiberes av AZA.

Trimetoprim kan sammen med AZA gi livstruende hematologisk toksisitet.

**Graviditet og amming:** (12,13)

Kan brukes under svangerskap ved indikasjon. Dose  $\leq$  2mg kg/dag.

Kan brukes ved amming i dose  $\leq$  100 mg/dag.

**Forholdsregler ifht cancer:** I en nylig publisert retrospektiv case-control-studie (14) av over 40.000 pasienter med AID (AutoImmune Disease, inkl RA og SLE) var eksposisjon for azathioprine assosiert med 7 ganger økt risiko for myeloid neoplasie. Risiko for malignitet ved bruk av AZA er større hos transplanterte enn ved RA og andre autoimmune sykdommer (15).

**Kilder:**

1. Felleskatalogen <http://www.felleskatalogen.no/medisin/imurel-aspen-pharma-trading-ltd-560041>
2. Chakravarty et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists [http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm\\_docs/2009/d/diseasemodifying\\_antirheumatic\\_drug\\_dmard\\_therapy.pdf](http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2009/d/diseasemodifying_antirheumatic_drug_dmard_therapy.pdf)
3. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. ACR clinical guidelines committee. Arthritis Rheum **39**(5): 713-722.1996
4. Interindividual variability in TPMT enzyme activity. L Chouchana et al. Pharmacogenomics. 2014 Apr;15(6):745-57
5. Metabolite monitoring to guide thiopurine therapy in systemic autoimmune diseases. A Chapdelaine et al. Clin.Rheumatol. 2017 Jan 27. doi: 10.1007/s10067-017-3554-4. [Epub ahead of print]
6. Farmakologiske analyser- Rikshospitalet <http://anx.no/tpmt/>
7. Medik.infoskriv fra NRF; <http://legeforenningen.no/Fagmed/Norsk-revmatologisk-forening/Pasientinformasjon/pasientinformasjon-om-legemidler/imurel-tbl/>
8. Baeklund et al. Provtagning och kontroller vid antireumatisk behandling Rekommendation från Svensk Reumatologisk Förening, 2016-04-05 [http://svenskeumatologi.se/wp-content/uploads/2016/08/rek\\_provtagning\\_och\\_kontroller\\_vid\\_antireumatisk\\_behandling\\_2016.pdf](http://svenskeumatologi.se/wp-content/uploads/2016/08/rek_provtagning_och_kontroller_vid_antireumatisk_behandling_2016.pdf)
9. <http://anx.no/6tgn/>
10. van Assen et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases <http://ard.bmj.com/content/70/3/414.full.pdf+html>
11. Goodman, S. M et al. 2017 American College of Rheumatology/ American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. Arthritis Care and Research. 2017 June 16 DOI: 10.1002/acr.23274
12. Skorpen et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation <http://ard.bmj.com/content/75/5/795.full?sid=20f470a0-e088-477d-9eb2-c5c672dcd9>
13. Metodebok i svangerskap og revmatiske sykdommer <https://red->

[stolav.hn.nhn.no/Documents/Veiledere%20NKSR%20januar%202017.pdf](http://stolav.hn.nhn.no/Documents/Veiledere%20NKSR%20januar%202017.pdf)

14. Ertz-Archambault N et al. JAMA Oncol. 2017 Feb 2. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6435. [Epub ahead of print] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28152123>.

15. UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-and-side-effects-of-azathioprine-when-used-in-rheumatic-diseases?source=machineLearning&search=azathioprine&selectedTitle=6~150&sectionRank=3&anchor=H15#>

## Kontrollrutiner azathioprin (Imurel)

Kontraindikasjoner	Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene
Blodprøver ved / før oppstart	Hb, leukocytter med differensial telling, trombocytter, ALAT, kreatinin, ALP.
Andre prøver ved oppstart	TPMT genotyping eller fenotyping kan vurderes. 0,3 % av normalbefolkningen har svært lave nivå. Mangel på TPMT gir øket følsomhet for AZA myelosuppressive effekt.
Blodprøver ved kontroller	Hb, leukocytter med diff, trombocytter, ALAT, kreatinin
Hyppighet av blodprøvekontroller	Hver 1-2 uker de første 2- 3 mnd, deretter hver 4. uke frem til dosen har vært stabil i 6 måneder. Deretter med 4–12 ukers mellomrom. <i>Ved endring (økning) av dose:</i> Blodprøver med 1-2 ukers mellomrom en gang, deretter hver 4. uke til stabil dose i 6 måneder. De aktive metabolittene 6-TGN og me-MP kan måles for å optimalisere AZA behandling.
Bivirkninger oppmerksomhet	Vanlige: GI (kvalme, oppkast, anorexi), beinmargs-suppresjon med leukopeni, ev trombocytopeni. Infeksjon Sjelden: pankreatitt, leverskade, colitt. Hypersensitivitetsreaksjon (hudutslett, feber, redusert allmenntilstand med mer). Malignitet: Hudkreft, lymfoproliferativ sykdom, cervixcancer, sarkom Reaktivering av virus f.eks. varicella zoster, JC virus
Dosering	Voksne: Start med 1 mg/kg/dag som etter 2–6 uker økes til 2–2,5 mg/kg/dag. Kan doseres en gang daglig.
Tiltak ved patologiske prøvesvar	Vurder pause, (etterfølgende) dosereduksjon, evt seponering dersom: leukocytter, nøytrofile, trombocytter under normalområdet og / eller ved ALAT > 2 ganger øvre normalområde
Graviditet	Kan brukes under svangerskap ved indikasjon. Dose ≤ 2mg kg / dag.
Amming	Kan brukes ved amming i dose ≤ 100mg kg / dag.
Elektiv kirurgi	Kan brukes.
Seponering i fbm skifte av medikament	Ikke nødvendig pga kort halveringstid
Forholdsregler ifht cancer	Økt risiko for malignitet, særlig lymfom, cervixcancer og hudkreft.
Annet (interaksjoner, vaksiner mm)	Ikke kombiner med febuksostat. Ikke kombiner med allopurinol (ev. gis AZA i redusert dose, 1/2-1/4). Forsiktig ved samtidig bruk av warfarin, trimetoprim, sulfasalazin og methotrexate. Eventuelt behov for dosejustering. Ikke gi levende vaksiner.

# Nasjonale retningslinjer for behandling med mykofenolatmofetil (CellCept) ved revmatologisk sykdom.

**Bruksområder:** Brukes ved SLE og andre systemiske bindevevssykdommer. «Off-label» bruk i revmatologi. Må søkes om godkjenning for «dekning av utgifter til viktige legemidler»§3a.

**Kontraindikasjoner/ forsiktighetsregler:** Kjent overfølsomhet for innholdsstoffene. Graviditet og amming. Forsiktighet ved nyresvikt. Forsiktig med sol/ UV-lys.

**Undersøkelser før oppstart:** Hb, leuk med diff, trc, ALAT, kreatinin.

**Kontrollrutiner under behandling:** Hb, leuk med diff, trc, ALAT, kreatinin ukentlig første måned, deretter hver 2. uke i 3 mnd, deretter hver 4.uke første året, senere hver 6.-8.uke (1).

Ved oppstart av CellCept og inntil pasienten er stabilisert anbefaler revmatologisk avdeling OUS AUC-målinger, deretter AUC-målinger etter behov da det er tungvint å måtte ta tre blodprøver i løpet av 2 timer. I praksis tas gjerne kun serumkonsentrasjonsmåling. S-nivå på mykofenolat (C0-prøve/trough-konsentrasjon) – 1,0 - 3,5 mg/l hos transplanterte. Ikke angitt ved revmatologiske indikasjoner, men vi velger å holde oss i nivået som er anbefalt ved transplantasjon.

Kompleks farmakokinetikk med betydelig inter-individuell variasjon. For mer nøyaktige metoder av serumnivå, gjøres det AUC-måling – se i tilfelle Oslo Universitetssykehus (OUS) sine retningslinjer (4). Ønsket AUC 30-60 mg x hr/L.

En studie har vist at SLE aktivitet korrelerer med AUC. (6).

**Dosering:** Opptrapping av CellCept: for eksempel 500 mg x 2 i 1 uke, så 1 g x 2 i 1 uke, deretter 1,5 g x 2 videre – så sant toleranse og blodprøvene er ok. (6, 7)

Dosejustering ved alvorlig nyresvikt (Hvis GFR<25, gi max 1 g x 2) og nøye monitorering. (1) (Myfortic 720 mg tilsvarer CellCept 1 g).

## **Bivirkninger/ spesiell oppmerksomhet:**

GI-plager hyppigst (magesmerter, kvalme, diare, oppkast – oftest forbigående) og cytopenier, vanligst leukopeni. Dosejustering kan bli nødvendig. Myfortic (enterodrasjerte) kan være et alternativ hvis mye GI-bivirkninger (Myfortic 720 mg tilsvarer CellCept 1 g).

Infeksjoner.

Hudcancer og lymfom - økt risiko under CellCept behandling.

**Interaksjoner:** Med diverse andre medikamenter, protonpumpehemmere (7, 8), levonogestrel (9) og flere. Usikkert om klinisk relevant, kan være lurt å måle serum-konsentrasjon av CellCept.

Alkohol – måteholdent alkoholinntak er ok (12)

**Elektiv kirurgi:** CellCept kan kontinueres(11)

**Graviditet og amming:** CellCept må seponeres 6 uker før svangerskap. Skal ikke brukes ved amming. Teratogent med økt risiko for spontanabort og medfødte misdannelser. Graviditet må utelukkes og må bruke sikker prevensjon.

Menn trenger ikke slutte med CellCept i forbindelse med barneønske. (2,3)

### Vaksinasjoner:

Det anbefales at man unngår levende-baserte vaksiner ved immunosuppressiv behandling.

### Referanser

1. Felleskatalogen
2. Metodeboka Svangerskap ved revmatisk sykdom side 33.
3. <https://relis.no/content/4780/Mykofenolat---ma-fertile-menn-velge-mellom-behandling-og-farskap>
4. <http://anx.no/kalkulatorer/mpa-auc/>.
5. Rahman et al, Clin Pharmacokinetics 2013; 52:303
6. Zahr et al, Arthr Rheum 2010; 62:2047-54
7. Appel et al, J Am Soc Nephrol 2009;20(5):1103. ALMS trial lupus nephritis
8. Chan et al, NEJM 2000;343:1156-62
9. RELIS 2011, spm 2530
10. RELIS 2015, spm 3931
11. RELIS 2013, spm 2775
12. RELIS 2014, spm 9116
13. RELIS 2012 spm 1582

I tillegg er informasjonsskriv fra NRF, Up to date og retningslinjer til BSR

([http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm\\_docs/2009/d/diseasemodifying\\_antirheumatic\\_drug\\_dmard\\_therapy.pdf](http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2009/d/diseasemodifying_antirheumatic_drug_dmard_therapy.pdf)) , samt de svenske og danske revmatologisider sett på.



## Kontrollrutiner mykofenolatmofetil (CellCept)

Kontraindikasjoner	Kjent overfølsomhet for innholdsstoffene. Se også graviditet og amming. Forsiktighet ved nyresvikt. Forsiktig med sol/ UV-lys.
Blodprøver ved / før oppstart	Hb, leuk. m/diff, trc, ALAT, kreatinin.
Andre prøver ved oppstart	
Blodprøver ved kontroller	Hb, leuk. m/diff, trc, ALAT, kreatinin.
Hyppighet av blodprøvekontroller	Ukentlig første måned, deretter hver 2. uke i 3 mnd, deretter hver 4. uke første år, senere hver 6.-8.uke.
Bivirkningsoppmerksomhet	GI-plager hyppigst (magesmerter, kvalme, diare, oppkast – oftest forbigående) og cytopenier, vanligst leukopeni. Dosejustering kan bli nødvendig. Myfortic kan være et alternativ hvis mye GI-bivirkninger (Myfortic 720 mg tilsvarer CellCept 1 g), men effekt og bivirkninger er tilsvarende. Infeksjoner, hudcancer og lymfom - økt risiko under CellCept behandling.
Dosering	Opptapping av CellCept: 500 mg x 2 i 1 uke, deretter 1 g x 2 i 1 uke, deretter 1,5g x 2 videre. Dosejustering ved alvorlig nyresvikt (Hvis GFR<25, gi max 1 g x 2) og nøye monitorering.
Tiltak ved patologiske prøvesvar	Dosereduksjon eller seponering.
Graviditet og amming	CellCept må seponeres 6 uker før svangerskap. Skal ikke brukes ved amming. Graviditet må utelukkes og må bruke sikker prevensjon. Menn trenger ikke slutte med CellCept i forbindelse med barneønske.
Elektiv kirurgi	Ikke nødvendig med pause CellCept
Seponering i fbm skifte av medikament	Ikke nødvendig (kort $t_{1/2}$ )
Forholdsregler ifht cancer	Hudcancer og lymfom - økt risiko under CellCept behandling.
Annet (interaksjoner, vaksiner mm)	Med diverse andre medikamenter; protonpumpehemmere, levonogestrel og flere. Usikkert om klinisk relevant, mål evt serum-konsentrasjon av CellCept. Unngå levende vaksiner ved immunosuppressiv behandling.

# KONTROLLSKJEMA CSDMARD

Medikament	Kontra-indikasjoner	Evaluering før start av behandling	Bivirkninger – Oppmerksomhet	Laboratoriekontroller	Operasjon	Graviditet
<b>Methotrexate, Emthexate, Meioject og Mex</b> (methotrexate)	Redusert lungefunksjon Kronisk lever og nyresykdom	Hb, leuk m/diff, trc, ALAT Kreatinin. Rig thorax	GI bivirkninger, beinmarssuppresjon, leverpåvirkning dyspnø, tørrhoste. Bivirkningsprofylakse Folsyre 1 mg daglig	Hb, leuk m/diff, trc, ALAT, kreatinin hver 2.-4. uke første 3 mnd. Deretter hver 2.-3.mnd ved stabil dose. Ved doseøkning hyppigere kontroll.	Kan brukes	Må seponeres 3 mnd før konsepsjon. Folsyre 1 mg daglig under hele svangerskapet Skal ikke brukes ved amning. Individuell vurdering hos menn.
<b>Salazopyrin</b> (sulfasalazin)	Allergi mot sulfa eller salisylat Lever sykdom Porfyri	Hb, leuk m/diff, trc, ALAT, kreatinin	Allergisk reaksjon (til dels alvorlige), utslett, solømfintlighet, beinmarssuppresjon leverpåvirkning	Hb, leuk m/diff, trc, ALAT, kreatinin hver 2.-4. uke første 3 mnd. Deretter hver 2.-3.mnd ved stabil dose. Ved doseøkning hyppigere kontroll. (Evt. hver 6.mnd etter to år)	Kan brukes	Kan brukes under svangerskap og amning i dose $\leq 2$ g/dag. Folsyre 1 mg daglig før og under hele svangerskapet. Ikke ved prematuritet eller kjermeicterus
<b>Arava</b> ( <b>leflunomid</b> )	Hypertensjon Kronisk lever og nyre-sykdom. Obs fertile kvinner	Hb, leuk m/diff, trc, ALAT, kreatinin. BT	Hypertensjon, beinmarssuppresjon, leverpåvirkning	Hb, leuk m/diff, trc, ALAT, kreatinin hver 2.-4. uke første 3 mnd, deretter hver 2.-3. mnd ved stabile verdier. BT hver mnd i 3 mnd, deretter hver 3-6 mnd hvis OK verdier	Kan brukes	Skal ikke gis til fertile kvinner. Seponeres > 2 år før konsepsjon, eller wash-out. Skal ikke brukes ved amning. Menn kan fortsette behandling med leflunomid før konsepsjon.
<b>Plaquenil</b> (hydrokxy-klorokinsulfat)	Retina sykdom	Hb, leuk m/diff, trc, ALAT, kreatinin. Øyelegeundersøkelse ved start av behandling	Øyelege undersøkelse hvert 5. år, evt hyppigere dersom øye-sykdom eller symptom. Hypoglykemi. Kardiomyopati.	Blodprøver ved kontroll hos revmatolog	Kan brukes	Kan brukes under svangerskap og amning ved indikasjon. Dose $\leq 6,5$ mg/kg/dag
<b>Imurel</b> (azathioprin)	Obs lymfoproliferativ sykdom	Hb, leuk m/diff, trc, ALAT, kreatinin, ALP	GI, beinmargs-suppresjon, infeksjon, hypersensitivitet, Cancer (lymfom, hud, cervix)	Hb, leuk m/diff, trc, ALAT, kreatinin hver 1-2 uker i 2-3 mnd, deretter hver 4. uke til stabil dose i 6 mnd, deretter hver 4.-12. uke	Kan brukes	Kan brukes under svangerskap ved indikasjon. Dose $\leq 2$ mg/kg/dag. Kan brukes ved amning i dose $\leq 100$ mg/dag
<b>CellCept, Myfortic</b> (mycofenolat)	Forsiktighet ved nyresvikt	Hb, leuk m/diff, trc, Kreatinin, ALAT, Tidliger GI-problem, økt infeksjonstendens, hudkreft	Beinmargssuppresjon, forsiktig med sol. Cancer; hud og lymfom	Hb, leuk m/diff, trc, ALAT, kreatinin hver 1-2 uker i 2-3 mnd, deretter hver 4. uke i 3 mnd, deretter hver 4. uke i 6-12 mnd, deretter hver 6.-8. uke	Kan brukes	Må seponeres 6 uker før svangerskap. Skal ikke brukes ved amning.