

Azathiopurine

Algemeen	
Therapeutische groep	Immunosuppressiva
Merknaam	Imuran
Bepalingsfrequentie	<ul style="list-style-type: none">• Standaard: 1 x per week op dinsdag• CITO en buiten openingstijden: alleen na overleg tussen arts en apotheker
CTG-code	072866 (x2)
Analysemethode	LC-MS/MS
Opmerking	

Aanvraag specificaties (Intern, externe inzending zie onderstaand)	
Materiaal	2 x volbloed (EDTA-buis, labcode: 1 x BVEAA en 1 x BVEAB)
Minimum hoeveelheid	2 x 4 ml
Afname tijd	8.00 uur (dalspiegel , vlak voor de volgende gift)
Bewaring:	<i>Stabiliteit azathiopurine en metabolieten:</i> Bij kamertemperatuur: 8 uur In de koelkast: 3,5 dag In de diepvries: minimaal 4 weken
Externe inzenders:	<ul style="list-style-type: none">• 1 x volbloed voor erythrocyten (EDTA-buis), in koelkast bewaren tot aan gekoelde verzending naar laboratorium apotheek Catharina Ziekenhuis• + 1 x volbloed voor azathiopurine bepaling (EDTA-buis), bewaren in diepvries tot aan gekoelde verzending naar laboratorium apotheek Catharina Ziekenhuis

Referentiewaarden (picomol/8x10 ⁸ RBC)	Therapeutisch	Toxisch
6-TGN	250 - 500	> 500
6-MMPR	< 7000	> 7000
6-MMP/6-TGN ratio	5 - 25	
NB: intern erythrocyten direct in volbloed bepalen. - TPMT bepaling: aan te vragen via AKL		

Achtergrond informatie
<ul style="list-style-type: none">• Bepaling wordt geadviseerd in de volgende situaties:<ul style="list-style-type: none">- Informatie over therapietrouw,- Als beoogde effect uitblijft,- Bij onacceptabele/toenemende bijwerkingen,- Bij leverfunctiestoornissen,- Bij geneesmiddelinteracties (starten/stoppen/dosisverandering),- Na dosisverandering (na 4 weken).

Azathiopurine

- Farmacogenetica: na absorptie wordt azathiopurine grotendeels (90%) door glutathion S-transferase (GST) omgezet in mercaptopurine (6-MP), vervolgens o.a. via thiopurinemethyltransferase (TPMT) tot vele actieve metabolieten. Voor TPMT zijn de volgende polymorfismen belangrijk:
 - Poor metabolizers: de concentratie van 6-MMP kan verhoogd zijn, een alternatief of (start)dosisverlaging tot 10% van de standaarddosering wordt aanbevolen;
 - Intermediate metabolizers: de concentratie van 6-MMP kan verhoogd zijn, (start)dosisverlaging tot 50% van de standaarddosering wordt aanbevolen, bij doseringen tot 1.5 mg/kg lich.gewicht per dag is dosisaanpassing niet nodig.
- Steady-state wordt gewoonlijk na 4 weken bereikt.
- Klinische effectiviteit bij IBD is gerelateerd aan intra-erythrocyt 6-TGN concentraties.
- Levertoxiciteit lijkt gerelateerd aan hoge concentraties 6-MMP.
- De equivalente dosering mercaptopurine kan worden berekend op basis van het molecuulgewicht van beide verbindingen (Mw 6-MP: 152.18 g/mol; Mw AZA: 277.27 g/mol; dosering 6-MP = 0,5 x dosering AZA)

Bronnen

- TDM-richtlijn Thiopurines Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (<http://tdm-monografie.org/>)
- Derijks LJ. Thiopurines inflammatory bowel disease. New strategies for optimization of pharmacotherapy. Proefschrift. 2005.
- Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, der Zee AH M-v, Mulder H, et al.: Pharmacogenetics: from bench to byte - an update of guidelines. Clin Pharmacol Ther 2011, 89(5):662