

Dosisaanpassing bij overgevoeligheid voor azathioprine of tioguanine

Overgevoeligheid azathioprine

Patiënten kunnen door een genetische variatie overgevoelig zijn voor azathioprine en tioguanine. Behandeling is in dit geval mogelijk met een lagere dosering.

Auteur: **Marga Nijenhuis**,
KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum

Azathioprine en tioguanine zijn immunosuppressiva die onder andere worden gebruikt bij patiënten met auto-immuunziekten. Azathioprine wordt in het lichaam omgezet in mercaptopurine en nitromethylimidazool. Mercaptopurine en tioguanine zijn beide thiopurines.

Genetische variaties

Thiopurines worden voornamelijk door het enzym thiopurine-S-methyltransferase (TPMT) omgezet in inactieve metabolieten. Genetische variaties kunnen leiden tot een inactief TPMT-enzym. In Nederland is ongeveer 7% van de bevolking heterozygoot voor zo'n genetische variatie en 0,1-0,2% homozygoot. Patiënten met deze genetische variatie inactiveren azathioprine en tioguanine langzamer. Daardoor hebben ze een verhoogd risico op het ontwikkelen van leukopenie bij gebruik van normale doseringen. Bij gebruik van azathioprine is het risico verhoogd met een *odds ratio* van 4,3-5,9 voor heterozygoten en met een *odds ratio* van 20,8 voor homozygoten.

Dosisaanpassing

Patiënten met een genetische variatie hoeven azathioprine en tioguanine niet te vermijden. Behandeling is mogelijk door de startdosering te verlagen en vervolgens de dosering in te stellen op basis

van toxiciteit en effectiviteit. De startdosering van azathioprine dient voor heterozygoten te worden verlaagd tot 50% van de normale startdosering en voor homozygoten tot 10%. Voor heterozygoten is dosisaanpassing niet nodig als de dosering kleiner of gelijk is aan 1,5 mg per kg lichaamsgewicht per dag. Deze lage doseringen worden bijvoorbeeld voor auto-immuunhepatitis gebruikt. De startdosering van tioguanine dient voor heterozygoten te worden verlaagd tot 75% van de normale startdosering en voor homozygoten tot 6-7%.

G-Standaard

Bovenstaande medicatiebewakingsadviezen zijn opgenomen in de G-Standaard. Dit betekent dat deze medicatieadviezen automatisch verschijnen bij voorschrijven van azathioprine of tioguanine aan patiënten die zijn gekoppeld aan de juiste contra-indicatie. Voor heterozygoten voor een inactieve genvariant is dit de contra-indicatie 'TPMT intermediate metabolizer',

voor homozygoten de contra-indicatie 'TPMT poor metabolizer'. Welke genvarianten leiden tot een inactief enzym en welke genotypen u moet koppelen aan elk van beide contra-indicaties, is vastgelegd in de algemene achtergrondtekst voor TPMT. Deze tekst staat op knmp.nl en op de KNMP Kennisbank (zoek op TPMT). Indien uw apotheek- of artsinformatiesysteem geen gebruikmaakt van contra-indicaties, kunt u de medicatiebewakingsadviezen nazoeken op de KNMP Kennisbank. ■

Personalia

Nieuwe leden: V.H.M. Evering, Oost; H.M. Haverkate, Oost; J.G. Kolfshoten, Middenzuid; A.R. Ramdat Misier-Banwarie, Midden; M.F.H. van Schaik, Zuidwest I; I. Spierings, Middenzuid; D.J. Tomaszewska, Zuidoost II.

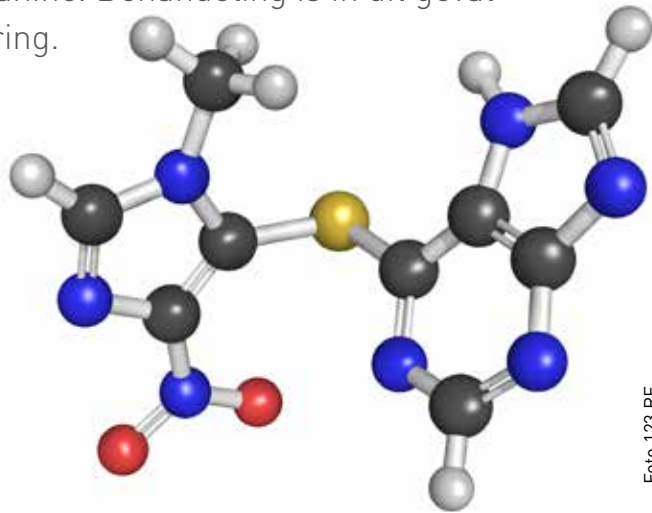


Foto 123 RF