

TPMT

Bepaling

TPMT genotypering

Varianten: *2 (238G>C), *3A (460G>A, 719A>G), *3B (460G>A), *3C (719A>G)

Klinische informatie

Verminderde thiopurine S-methyltransferase (TPMT) activiteit als gevolg van genetische polymorfismen geven een verminderde omzetting van 6-mercaptopurine en azathioprine. Ongeveer 0.3% van de westerse bevolking is deficiënt voor TPMT activiteit als gevolg van 2 inactieve allelen; 11% heeft een intermediaire activiteit (heterozygoot voor 1 actief en 1 inactief allel). Als gevolg van een verminderd geneesmiddelmetabolisme bestaat er een hogere kans op bijwerkingen bij gebruik van standaarddoseringen.

Betrokken geneesmiddelen

Azathioprine, mercaptopurine, tioguanine.

Methode

Duplo analyse (PCR-RFLP en TaqMan analyse) op *2 (238G>C), *3A (460G>A, 719A>G), *3B (460G>A), *3C (719A>G).

Materiaal

EDTA-bloed (4 mL). Opslag in koelkast (max. 5 dagen), verzenden kan bij kamertemperatuur.

Uitkomst van de test

Metabolisme	Allel combinatie
Normaal	*1/*1
Intermediair	*1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C
Traag	2/*2, *2/*3A, *2/*3B, *2/*3C, *3A/*3A, *3A/*3B, *3A/*3C, 3B/*3C, *3C/*3C

Referentiewaarden

Kaukasische bevolking*: 89-94% NORMAAL metabolisme, 6-11% INTERMEDIAIR metabolisme, 0.2-0.6% TRAAG metabolisme
Kaukasische bevolking*: 85-91% NORMAAL metabolisme, 9-14% INTERMEDIAIR metabolisme, 0.2-0.5% TRAAG metabolisme
Kaukasische bevolking*: 95-98% NORMAAL metabolisme, 2-5% INTERMEDIAIR metabolisme, <0.01-0.4% TRAAG metabolisme

*KNMP Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica

Interpretatie en consequenties voor therapie

Mercaptopurine: A priori kans op bijwerkingen is 10%. Na genetisch testen is de kans op bijwerkingen 7% (normaal), 35% (intermediair) of 100% (traag metabolisme). Azathioprine: A priori kans op bijwerkingen is 3.2%. Na genetisch testen is de kans op bijwerkingen 2.3% (normaal), 6.4% (intermediair) of 100% (traag metabolisme).

Trage metaboliseerders kunnen behandeld worden met een alternatief middel of eventueel met 10% van de standaarddosering azathioprine. Voor intermediaire metaboliseerders worden zowel 50% van de standaarddosering als de standaarddosering (bij doseringen tot 1.5 mg/kg lich.gewicht per dag) voorgeschreven. (Bron: KNMP-Kennisbank, geraadpleegd 01-04-2020)

Gevoeligheid en beperkingen

Er kan geen onderscheid gemaakt worden tussen *1/*3A (intermediair) en *3B/*3C (traag metabolisme). Als uitslag wordt TPMT*1/*3A gegeven omdat de kans hierop ~12.000x hoger is. Afwijkend metabolisme als gevolg van zeldzamere DNA varianten kan niet 100% worden uitgesloten.

Bepalingsfrequentie

2x per week (dinsdag en donderdag). Rapportage per fax, zijnde op de eerstvolgende woensdag of vrijdag, mits een faxnummer is opgegeven.

Literatuur:

1. Evans WE 2004. Pharmacogenetics of thiopurine S-methyltransferase and thiopurine therapy. Ther Drug Monit 26:186-191
2. Winter J et al 2004. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. Allim Pharmacol Ther 20:593-99
3. Ameway et al. 1999. Thiopurine methyltransferase alleles in British and Ghanaian populations. Hum. Mol. Genet. 1999, vol 8: 367-370
4. Collie-Duguid ES et al. 1999 The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations. Pharmacogenetics 9: 37-47.