

Thiopurine S-methyl transferase

Synoniemen

Thiopurine S-methyltransferase, TPMT

- Top
- Inleiding
- Genotypering
- Genotype - Fenotype
- Monstername
- Doseringsrichtlijnen
- Achtergrondinformatie
- Toxiciteit
- Interacties
- Plaatsbepaling
- Literatuur
- Colofon
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

donderdag 7 september 2017 10:24:00

Indicatiegebied:	volwassenen inflammatoire darmziekten (voornamelijk)
Monstermateriaal:	EDTA-buis
Afnametijdstip:	Niet van belang
Bewaarcondities:	4 °C

Inleiding

De thiopurines (azathioprine (AZA), 6-mercaptopurine (6-MP) en tioguanine (6-TG)) zijn immunosuppressiva, die tegenwoordig met name bij inflammatoire darmziekten worden ingezet. Het zijn pro-drugs, die via een complex metabolisme (zie figuur 1) worden omgezet in actieve metabolieten: de 6-thioguaninenucleotiden (6-TGN) en de 6-methylmercaptopurineribonucleotiden (6-MMPR). De 6-TGN worden grotendeels verantwoordelijk geacht voor het immunosuppressieve effect en dus ook de myelotoxiciteit van de thiopurines. De 6-MMPR worden met name in verband gebracht met de hepatotoxiciteit die deze middelen kunnen veroorzaken, maar kunnen eveneens myelotoxiciteit veroorzaken indien de spiegels extreem hoog zijn.

Thiopurine S-methyltransferase (TPMT), het enzym dat de S-methylering van zowel 6-MP als het 6-MP-nucleotide (6-TIMP) katalyseert, bepaalt grotendeels de verhouding tussen de gevormde actieve metabolieten. Het gen dat codeert voor het TPMT-enzym is onderhevig aan genetisch polymorfisme, waarbij genmutaties kunnen leiden tot een verlaagde of afwezige enzymactiviteit. Op basis van de metabole capaciteit van TPMT, kan de populatie in 3 fenotypes worden onderverdeeld: poor metabolisers (sterk verlaagde/afwezige metabole capaciteit), intermediate metabolisers (verlaagde metabole capaciteit) en extensive metabolisers (normale metabole capaciteit). Poor metabolisers ontwikkelen extreem hoge 6-TGN spiegels op reguliere thiopurinedoseringen, met ernstige, levensbedreigende leukopenieën tot gevolg. Ook intermediate metabolisers lopen een groter risico op klinisch relevante leukopenieën op reguliere thiopurinedoseringen, zij het in mindere mate (1,2,3).

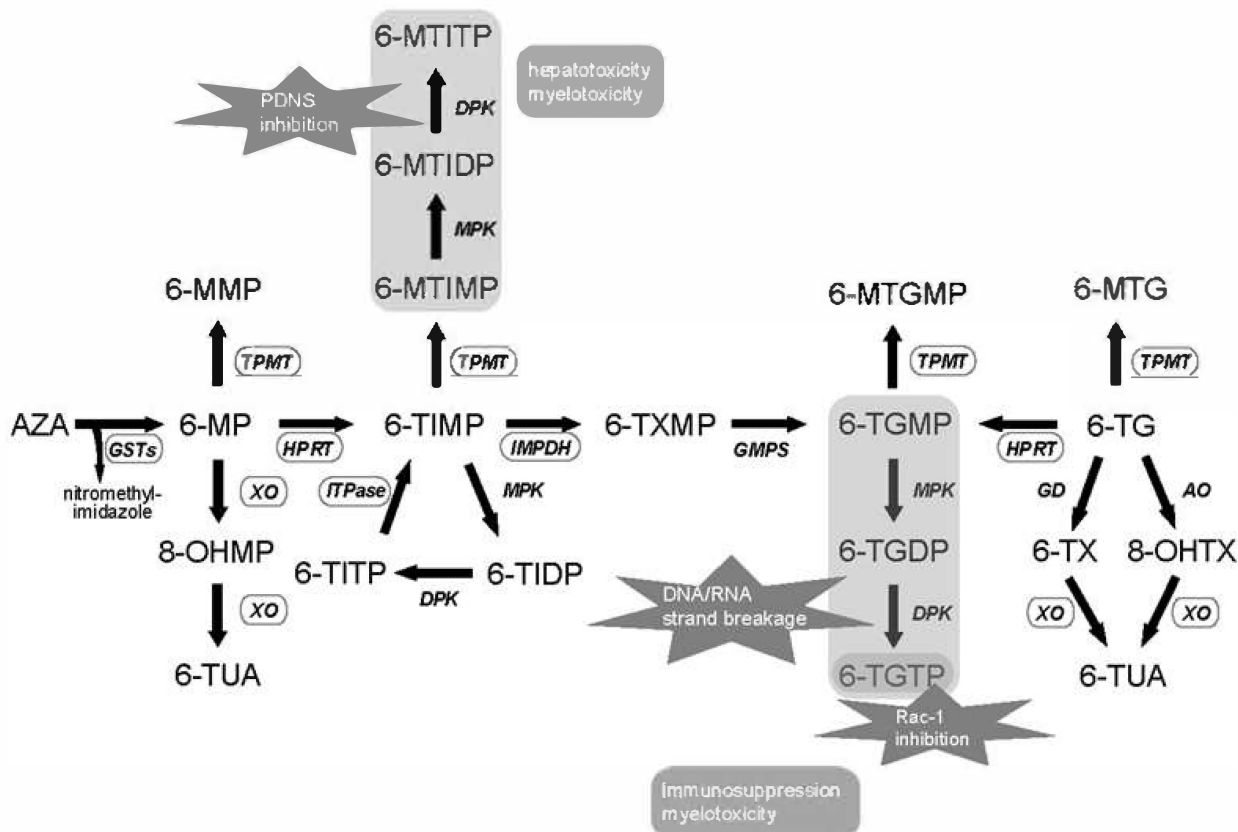


Figure 1. Thiopurine metabolism. AZA, azathioprine; 6-MP, 6-mercaptopurine; 6-MMP, 6-methylmercaptopurine; 8-OHMP, 8-hydroxy-6-mercaptopurine; 6-TUA, 6-thiouric acid; 6-MTIMP, 6-methylthioinosine monophosphate; 6-MTIDP, 6-methylthioinosine diphosphate; 6-MTITP, 6-methylthioinosine triphosphate; 6-TIMP, 6-thioinosine monophosphate; 6-TIDP, 6-thioinosine diphosphate; 6-TITP, 6-thioinosine triphosphate; 6-TXMP, 6-thioxanthosine monophosphate; 6-TGMP, 6-thioguanine monophosphate; 6-TGDP, 6-thioguanine diphosphate; 6-TGTP, 6-thioguanine triphosphate; 6-MTGMP, 6-methylthioguanine monophosphate; 6-TG, 6-thioguanine; 6-MTG, 6-methylthioguanine; XO, xanthine oxidase; TPMT, thiopurine S-methyl transferase; HPRT, hypoxanthine phosphoribosyl transferase; IMPDH, inosine monophosphate dehydrogenase; GMPS, guanosine monophosphate synthetase; MPK, monophosphate kinase; DPK, diphosphate kinase; ITPase, inosine triphosphate pyrophosphatase; 6-TX, 6-thioxanthine; 8-OHTG, 8-hydroxy-6-thioguanine; GD, guanine deaminase; AO, aldehyde oxidase. PDNS, purine synthesis de novo; DNA, deoxyribonucleic acid. 6-MTIMP, 6-MTIDP and 6-MTITP together form the 6-methylmercaptopurine ribonucleotides (6-MMPR). 6-TGMP, 6-TGDP and 6-TGTP together form the 6-thioguaninenucleotides (6-TGN). Enzymes encoded by genes that are subject to known genetic polymorphisms are circled in grey.

Genotypering

Het TPMT gen

De genetische basis voor TPMT deficiëntie is initieel in de jaren 80 geïdentificeerd door Weinshilboum en collega's. Het 27-kb gen coderend voor TPMT is gelokaliseerd op chromosoom 6 (6p22.3) en bevat 10 exons (8). Tot op heden zijn 3 allelen geassocieerd met normale TPMT activiteit (TPMT*1 en twee silent polymorfismen) en zijn minstens 27 allelen beschreven die geassocieerd zijn met TPMT deficiëntie (TPMT*2, *3A, *3B, *3C, *3D, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *11, *12, *13, *14, *15, *16, *17, *18, *19, *20, *21, *22, *23, *24, *25). Deze allelen bestaan uit 1 of meer SNP's in de sequence van het TPMT gen. Als resultaat van deze SNP's in het TPMT gen is de tertiaire structuur van het TPMT eiwit veranderd wat leidt tot instabiliteit en afgenomen activiteit.

De TPMT-allelen *2, *3A, *3B en *3C maken samen ongeveer 95% uit van de variant TPMT-allelen. Alle andere allelen komen elk zeer weinig voor (2). De werkgroep TDM, toxicologie en farmacogenetica adviseert om deze mutaties te meten bij TPMT-genotypering. De verdeling van TPMT mutant allelen verschilt significant tussen de diverse etnische populaties. TPMT*3A (2,1-5,7%) is het meestvoorkomende mutant allel in de Kaukasische populatie en bestaat uit de combinatie van TPMT*3B en TPMT*3C, gevolgd door TPMT*2 (0,2-0,7%) en TPMT*3C (0,1-0,8%) (4-14). In Aziatische en Afrikaanse populaties is TPMT*3C (1,0-7,6%) het meestvoorkomende mutant allel (4, 15-17).

Aan de andere kant bestaat ook ultra-high TPMT activiteit bij 1-2% van de populatie. Er zijn wel aanwijzingen voor de moleculaire basis hiervoor maar dit wordt vooralsnog niet meegenomen in routine TPMT-genotypering.

Genotype - Fenotype

Op basis van het genotype wordt de populatie ingedeeld in fenotypes volgens onderstaande tabel:

Allel	Functie
*1	Volledig functioneel

*2, *3A, *3B, *3C	Volledig disfunctioneel
-------------------	-------------------------

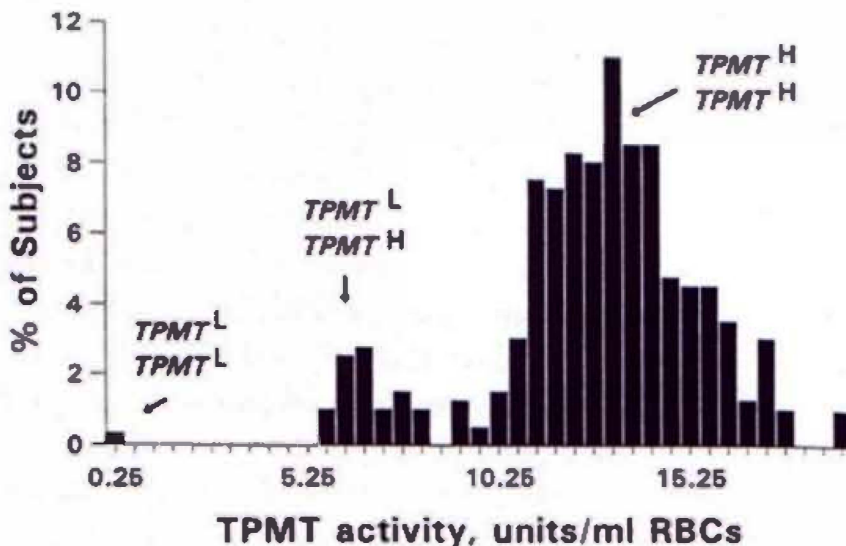
Genotype	Fenotype	Frequentie (kaukasische populatie)
Volledig functioneel / volledig functioneel	Extensive metaboliser (EM)	89%
Volledig functioneel / Volledig disfunctioneel	Intermediate metaboliser (IM)	11%
Volledig disfunctioneel / Volledig disfunctioneel	Poor metaboliser	0.3%

Naast genotypering is het ook mogelijk te fenotyperen. Bij fenotypering wordt het fenotype vastgesteld, dit houdt in: het meten of schatten van de activiteit van het TPMT-enzym door de in vitro omzetting van 6MP in 6MMP te meten. Hierbij wordt de TPMT-activiteit in de rode bloedcellen vastgesteld. Deze correleert goed met de TPMT-activiteit in het doelorgaan van de thiopurines (de leukocyten). De enzymactiviteit die bij fenotypering voor een individu wordt vastgesteld wordt niet alleen bepaald door genetische factoren maar ook door omgevingsfactoren.

Er bestaat een goede correlatie tussen TPMT geno- en fenotype (18, 19). In de diverse studies die deze correlatie onderzochten, varieerde de correlatie tussen 0,76 en 0,99. Bij intermediate metabolisers bleek deze correlatie het laagst, mogelijk veroorzaakt door epigenetische factoren zoals het verlagen van de TPMT-activiteit door interacterende geneesmiddelen (4). Dit leidt tot een trimodale verdeling van de TPMT-activiteit in de Kaukasische populatie: circa 89% van de populatie is wild-type (homozygoot TPMT^H) en hebben een hoge enzymactiviteit ($13,50 \pm 1,86$ E/ml RBC), 11% erf één wild type allel en één mutant allel (heterozygoot TPMT^H/TPMT^L) en heeft een matige enzymactiviteit ($7,20 \pm 1,08$ E/ml RBC) en 1 op de 300 personen heeft 2 mutant allelen (homozygoot TPMT^L) en heeft zeer lage tot geen enzymactiviteit (zie figuur 2) (5,8).

TPMT activiteit is hoger in kinderen dan in volwassenen, in mannen dan in vrouwen en in rokers dan in niet-rokers (18, 20, 21). Daarnaast neemt de TPMT-activiteit significant toe gedurende farmacotherapie met thiopurines als gevolg van enzyminductie (22).

Ondanks dat fenotypering in vergelijking met genotypering extra informatie kan opleveren geeft de werkgroep TDM, toxicologie en farmacogenetica de voorkeur aan genotypering vanwege praktische en economische overwegingen. Een ander nadeel van fenotypering ten opzichte van genotypering is dat een recente bloedtransfusie het resultaat kan beïnvloeden (2).



Figuur 2: Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) phenotypes

Monstername

TPMT-genotypering **voor aanvang** van thiopurine therapie (zie kopje Evidence genotypering en plaatsbepaling). Daarnaast kan het een rol hebben bij het anamnestic verklaren van (myelo-)toxiciteit (6,8,22), echter het bepalen van 6TGN en 6MMP concentraties geeft dan mogelijk meer informatie (1). Afname dient te geschieden in een EDTA-buis. Analyse vindt plaats met behulp van op PCR-gebaseerde analysemethoden.

Doseringsrichtlijnen

Doseringsrichtlijnen Azathioprine en mercaptopurine (2)

TPMT EM	100% standaard thiopurine dosering
TPMT IM	50% standaard thiopurine dosering
TPMT PM	0-10% standaard thiopurine dosering

Doseringsrichtlijnen Tioguanine (2)

TPMT EM	100% standaard thiopurine dosering
TPMT IM	75% standaard thiopurine dosering
TPMT PM	10%* standaard thiopurine dosering

*Advies werkgroep KNMP is 6-7% van de standaard thiopurine dosering. Wij hebben dit vanwege praktische overwegingen afgerond naar 10%.

Achtergrondinformatie

Evidence TPMT-genotypering

PRO

In een retrospectieve studie met 106 IBD-patiënten voorspelde het TPMT-genotype het fenotype, hetgeen correleerde met effectiviteit en toxiciteit: intermediate TPMT-activiteit werd geassocieerd met een verhoogd risico op azathioprine toxiciteit (OR 5,4; 95%CI: 1,5-19,8), terwijl hoge TPMT-activiteit (>14 E/ml RBC) het falen van de behandeling voorspelde (OR 0,21; 95%CI 0,07-0,68) (12).

In een prospectieve studie met 67 reumatische patiënten, werden 6 heterozygoot mutanten geïdentificeerd, van wie er 5 met azathioprine therapie stopten binnen de eerste maand als gevolg van een gereduceerd aantal leukocyten (24).

In een onderzoek met 262 IBD-patiënten voorspelde TPMT-genotype leukopenie met een OR van 6,32 (CI95% 2,1-18,6) voor patiënten met laag frequente allelen versus hoog frequente allelen (25). In een andere studie met 113 IBD-patiënten werd aangetoond dat gedurende de eerste 4 maanden van AZA therapie, lage TPMT-activiteit correleerde met lage neutrofiel aantallen. Bovendien konden patiënten met een lage TPMT-activiteit veilig worden ingesteld op een lage AZA dosering (< 2,0 mg/kg/dag) (26).

Soortgelijke resultaten werden gezien in een cohort van 71 patiënten met de ziekte van Crohn: patiënten met een normale TPMT-activiteit werden behandeld met AZA in een dosering van 2,0-2,5 mg/kg/dag versus 1,0-1,5 mg/kg/dag voor patiënten met intermediate enzymactiviteit. Geen van de patiënten ontwikkelde een acute leukopenie (27).

Dat het huidige dosisadvies voor AZA en 6MP (50% bij IM en 0-10% bij PM) een veilige en bovendien effectieve strategie is, is recentelijk bewezen in de TOPIC trial. Hierbij werd een 10-voudige reductie in klinisch relevante leukopenieën (leukocyten aantal < 3,0x10E9/l) bewerkstelligd onder TPMT heterozygoot mutanten in de interventiegroep, waarbij op basis van het genotype de startdosering werd aangepast in vergelijking met de controlegroep die conventioneel behandeld werd zonder dat dit de effectiviteit van de behandeling beïnvloedde (29).

Sommigen zijn nog voorzichtiger en adviseren een dosisreductie tot 33% van de standaard dosering (30).

Men is het er unaniem over eens dat TPMT homozygoot mutanten geen thiopurine zouden moeten krijgen en als toch in een sterk gereduceerde AZA dosering van 0,16-0,29 mg/kg/dag, hetgeen ongeveer 10% van de standaarddosering is (28, 30, 31).

Zelfs een dergelijke dosisreductie is geen garantie dat het altijd goed gaat: in een case-report werd aangetoond dat zelfs 5% van de standaard dosering AZA gevaarlijk kan zijn voor een homozygoot mutant, welke in een diepe leukopenie terechtkwam met ziekenhuisopname tot gevolg. De auteurs adviseerden dan ook de grootste voorzichtigheid te betrachten bij het behandelen van homozygoot mutanten met thiopurines en deze zeldzame groep patiënten zeer frequent te monitoren (32).

De resultaten van de TARGET studie geven aan dat vooraf TPMT genotyperen potentieel kosteneffectief is ten opzichte van conventionele behandeling maar er werd hierbij een klein negatief effect gezien op QUALY's (35).

CON

In verscheidene andere studies werd geen of zeer matige correlatie gevonden tussen TPMT status en thiopurine toxiciteit. In een case-control studie met 41 leukopene Crohn patiënten behandeld met AZA, droeg slechts 27% één of meerdere TPMT mutant allelen (33).

Myelosuppressie werd vaker veroorzaakt door andere factoren zoals virusinfecties (cytomegalovirus, varicella en parvovirus B19), met thiopurine metabolisme interacterende geneesmiddelen (allopurinol en mesalazine(-analogen) of geneesmiddelen die eveneens zelf beenmergdepressie konden veroorzaken (cotrimoxazol, captopril, metronidazol). In het merendeel van de gevallen was er echter geen duidelijk aanwijsbare reden voor de leukopenie. De tijd tot het optreden van de leukopenie was echter wel langer in de wild-type TPMT patiënten. In een andere studie met 56 IBD-patiënten werden soortgelijke resultaten gevonden: patiënten met bijwerkingen van thiopurines hadden weliswaar vaker mutant allelen, maar dit resultaat was niet statistisch significant. De auteurs concludeerden daarom dat TPMT genotype geen bijwerkingen kan voorspellen in deze populatie (34).

De resultaten van de TOPIC trial lieten geen verschil zien in het optreden van leucopenie tussen vooraf TPMT genotypering en individueel dosisadvies ten opzichte van conventionele behandeling zonder vooraf genotypering in de totale populatie (29).

De kosteneffectiviteit van vooraf genotyperen is nog onvoldoende aangetoond. De lage frequentie van variantallelen is waarschijnlijk de oorzaak dat kosteneffectiviteit van vooraf genotyperen onvoldoende kan worden onderbouwd.

Toxiciteit

Leucopenie, trombocytopenie en hepatotoxiciteit zijn de belangrijkste complicaties bij te hoge doseringen thiopurines bij IM en PM's.

Interacties

In vitro studies hebben laten zien dat mesalazine(-analogen) potente TPMT-remmers zijn (36-38). In vivo bleken 6-TGN spiegels significant (circa 20%) hoger indien thiopurines werden gecombineerd met mesalazine(-analogen). Toch kan dit verschil niet alleen verklaard worden door TPMT-rekking en andere nog onbekende interactie mechanismen liggen hier mogelijk aan ten grondslag (39). Dientengevolge hebben patiënten die deze combinatie gebruiken een groter risico op het ontwikkelen van leukopenie (36, 37).

Andere veel toegepaste TPMT remmers zijn acetylsalicylzuur (40) en furosemide (41).

Plaatsbepaling

Gezien de ernst van het effect adviseert de werkgroep TDM, toxicologie en farmacogenetica TPMT genotypering (*1, *2, *3A, *3B, *3C) voor aanvang van behandeling met een thiopurine. Met vervolgens individueel dosisadvies (azathioprine en mercaptopurine EM 100%, IM 50%, PM 0-10%; tioguanine EM 100%, IM 75% en PM 6-7%) in combinatie met reguliere monitoring van bloedbeeld en leverfunctie en TDM door middel van het meten van 6TGN en 6MMP concentraties 1 maand na aanvang. Dit vermindert het risico op ernstige leukopenie met gelijke effectiviteit. Dit is conform dosisadvies van de KNMP en de CPIC-guidelines.

Wanneer toxiciteit ontstaat na starten van behandeling met een thiopurine kan TPMT genotypering een verklaring geven voor de toxiciteit maar geeft TDM door middel van het meten van 6TGN en 6MMP concentraties meer informatie.

Literatuur

1. www.tdm-monografie.org/monografie/thiopurines (<http://www.tdm-monografie.org/monografie/thiopurines>), geraadpleegd op 16-3-2017
2. Kennisbank KNMP, geraadpleegd op 16-3-2017
3. www.pharmgkb.org (<http://www.pharmgkb.org/>). CPIC guidelines for TPMT. Geraadpleegd op 16-3-17
4. Sahasranaman S, Howar D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 753-67
5. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut* 2002;51:143-6
6. Krynetki EY, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: molecular mechanisms and clinical importance. *Pharmacology* 2000; 61:136-46
7. Schaeffeler E, Lang T, Zanger UM et al. High throughput genotyping of thiopurine S-methyltransferase by denaturing HPLC. *Clin Chem* 2001; 47: 548-55
8. Weinshilboum R. *Thiopurine pharmacogenetics: clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase*. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 601-5
9. Reuther LO, Sonne J, Larsen N et al. Thiopurine methyltransferase genotype distribution in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 65-8
10. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997;126: 608-14
11. Coulthard SA, Hall AG. Recent advances in the pharmacogenomics of thiopurine methyltransferase. *Pharmacogenomics J* 2001; 1: 254-61
12. Ansari A, Hassan C, Duley J et al. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1743-50
13. Evans WE. Pharmacogenetics of thiopurine S methyltransferase and thiopurine therapy. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 186-91
14. Kurzawski M, Gawronska-Szlarz B, Drozdziak M. Frequency distribution of thiopurine S methyltransferase alleles in a polish population. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 541-5
15. Kubota T, Chiba K. Frequencies of thiopurine S-methyltransferase mutant alleles (TPMT*2, *3A, *3B and *3C) in 151 healthy japanese subjects and the inheritance of TPMT*3C in the family of a propositus. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 475-7
16. Ameyaw MM, Collie-Duguid ES, Powrie RH et al. Thiopurine methyltransferase alleles in a British and Ghanaian populations. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 367-70
17. Collie-Duguid ES, Pritchard SC, Powrie RH et al. The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in caucasian and asian populations. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 37-42
18. Schaeffeler E, Fisher C, Brockmeier D et al. Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of german-caucasians and identification of novel TPMT variants. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 407-17
19. Sanderson J, Ansari A, Marinaki T et al. Thiopurine methyltransferase: should it be measured before commencing thiopurine drug therapy? *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 294-302
20. Pettersson B, Almer S, Albertioni F et al. Differences between children and adults in thiopurine methyltransferase activity and metabolite formation during thiopurine therapy: possible role of concomitant methotrexate. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 351-8

21. Indjova D, Atanasova S, Shipkova M et al. Phenotypic and genotypic analysis of the thiopurine s-methyltransferase polymorphism in the bulgarian population. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 631-6
22. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 329-39
23. Louis E, Belaiche J. Optimizing treatment with thioguanine derivatives in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 37-46
24. Black AJ, McLeod HL, Capell HA. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Annals of Internal Medicine* 1998; 129: 716-8
25. Zelinkova Z, Derijks LJ, Stokkers PC, Vogels EW, van Kampen AH, Curvers WL, et al. Inosine triphosphate pyrophosphatase and thiopurine s-methyltransferase genotypes relationship to azathioprine-induced myelosuppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 44-9
26. Campbell S, Kingstone K, Ghosh S. Relevance of thiopurine methyltransferase activity in inflammatory bowel disease patients maintained on low-dose azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 389-98
27. Regueiro M, Mardini H. Determination of thiopurine methyltransferase genotype or phenotype optimizes initial dosing of azathioprine for the treatment of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 240-4
28. Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2001; 48: 591-2
29. Coenen MJ, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, Derijks LJJ, Vermeulen SH, Wong DR, Klungel OH, Verbeek AL, Hooymans PM, Peters WH, Te Morsche RH, Newman WG, Scheffer H, Guchelaar HJ, Franke B. Identification of patients with variants in TPMT and dose reduction reduces hematologic events during thiopurine treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;149:907-17
30. Seidman EG. Clinical use and practical application of TPMT enzyme and 6-mercaptopurine metabolite monitoring in IBD. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3 Suppl 1: S30-8
31. Kaskas BA, Louis E, Hindorf U, Schaeffeler E, Deflandre J, Graepler F, et al. Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine. *Gut* 2003; 52: 140-2
32. Derijks LJ, van Helden RB, Hommes DW, Stokkers PC. Dosing azathioprine in thiopurine S-methyltransferase deficient inflammatory bowel disease patients. *Gut* 2008; 57: 872
33. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 1025-30
34. Geary RB, Barclay ML, Burt MJ, Collett JA, Chapman BA, Roberts RL, et al. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) genotype does not predict adverse drug reactions to thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 395-400.
35. Thompson AJ et al. The costeffectiveness of a pharmacogenetic test: a trial based evaluation of TPMT genotyping for azathioprine. *Value Health* 2014; 17(1)
36. Lewis LD, Benin A, Szumlanski CL et al. Olsalazine and 6 mercaptopurine related bone marrow suppression: a possible drug-drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62(4):464-75
37. Lowry PW, Szumlanski CL, Weinshilboum RH et al. Balsalazide and azathioprine or 6-mercaptopurine: evidence for a potentially serious drug interaction. *Gastroenterology* 1999;116(6):1505-6
38. Szumlanski CL, Weinshilboum RH. Sulphalazine inhibition of thiopurine S-methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39(4):456-9
39. Dewit O, Vanheuverzwyn R, Desager JP et al. Interaction between azathioprine and aminosalicylates: an in vivo study in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(1):79-85
40. Woodson LC, Ames MM, Selassie CD et al. Thiopurine methyltransferase. Aromatic thiol substrates and inhibition by benzoic acid derivatives. *Mol Pharmacol* 1983;24(3):471-8
41. Lysaa RA, Giver haug T, Wold HL et al. Inhibition of human thiopurine S-methyltransferase by furosemide, bendoflumethiazide and trichlormethiazide. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49(5):393-6

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: dr. L.J.J. Derijks, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven, dr. J.J. Swen, ziekenhuisapotheker LUMC en drs. I.R.F. van Berlo – van de Laar, ziekenhuisapotheker Deventer Ziekenhuis, mei 2017.

Opgesteld onder auspiciën van de Werkgroep TDM, Toxicologie en Farmacogenetica van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers.

Revisie

-