

Klinisk Biokemisk Afdeling, AHH	Udskrevet er dokumentet ikke dokumentstyret.				Niveau: Øvrige dokumenter	
	Azathioprinmetabolitter					
Dokument ID: 11855	Forfatter:	Redaktør: JKM	Dokumentansvarlig: LCMS	Version: 1.0	Godkendt af: LBA	
Dokumentbrugere:					2021-04-16	

- 1) [Generelle data](#)
- 2) [Kliniske data](#)
- 3) [Analysetekniske data](#)

1) Generelle data

Bestillingskode:

NPU54790
NPU54791
NPU59306
NPU59307

Analysenavn:

Thiopuriner;(liste)

Består af:

- 6-thioguanin nukleotid / Ery-6TGN (NPU54790 og NPU59306)
- methylerede thiopurinmetabolitter / Ery-MeMP (NPU54791 og NPU59307)

IUPAC navn og kode:

NPU54790: B—Thioguanin/Hæmoglobin(Fe); stofratio = ? × 10⁻⁶

NPU54791: B—6-Methylthiopurinmetabolit/Hæmoglobin(Fe); stofratio = ? × 10⁻⁶

NPU59306: ErCs(B)—Thioguanin; arb.stofk.(proc.) = ? (p.d.e.)

NPU59307: ErCs(B)—6-Methylthiopurinmetabolit; arb.stofk.(proc.) = ? (p.d.e.)

Bestillingsbemærkninger:

Uanset hvilken kode der bestilles, afleveres der svar på alle fire kvantiteter. Dog afleveres der kun svar på NPU59306 og NPU59307 såfremt RBC-værdi haves.

Udførelse:

Analysen udføres ugentligt.

Mulige prioriteter og forventet svartid:

Prioritet: Rutine.

Hospitalsprøver:

14 dage fra modtagelse på KBA Hvidovre.

Praksisprøver:

Analysen stilles ikke til rådighed for praksis.

Forberedelse:

Ingen særlige forholdsregler forud for prøvetagning/undersøgelse.

Prøvetagning:

Veneblod i glas med lilla prop og hvid/sort ring, indeholder K2-EDTA (lilla4S).

Forsendelse:

Fra kliniske afdelinger på Hospitalet:

Sendes med rørpost eller portør umiddelbart efter prøvetagningen

Fra praksis:

Analysen stilles ikke til rådighed for praksis.

2) Kliniske data

Indikation:

Behandlingskomplians, udredning af knoglemarvstoksicitet under thiopurinbehandling, monitorering af dosisjustering.

Ery-MeMP er positivt korreleret til dosis af AZA/6MP, med forbehold for TPMT-genotype (se "intraindividuel biologisk variation"). Regelmæssig måling af Ery-6TGN og Ery-MeMP er derfor velegnet til dosisjustering og vurdering af behandlingskomplians.

Ved peroral behandling med AZA, 6MP eller 6TG akkumulerer 6TGN og MeMP i erythrocytter (hhv. Ery-6TGN og Ery-MeMP), indtil et steady state niveau opnås i løbet af ca. 4-6 ugers uændret dosis. Ery-6TGN niveauet er uafhængigt af om der er givet thiopuriner inden for de seneste 24 timer.

Referenceinterval:

For enheden pmol/8 X 10⁸ erythrocytter:

Det terapeutiske interval for Ery-6TGN er:
230 - 450 pmol/8 X 10⁸ erythrocytter.

For Ery-MeMP undgås toxicitet ved:
Ery-MeMP < 5700 pmol/8 X 10⁸ erythrocytter.

For enheden nmol/mmol Hgb:

Der er ikke noget veldefineret referenceinterval, men Rigshospitalet (Bonkolab) anbefaler et optimalt niveau for Ery-6TGN på 200-300 nmol/mmol Hgb, idet:

- Ery-6TGN < 200 nmol/mmol Hgb er forbundet med manglende klinisk effekt af behandlingen. Overvej desuden noncompliance.
- Ery-6TGN > 300 nmol/mmol Hgb er forbundet med øget risiko for knoglemarvssuppression
- Ery-MeMP > 2300 nmol/mmol Hgb er forbundet med øget risiko for leverpåvirkning

Ringegrænse:

Ingen.

Tolkning:

Patienter med høje Ery-MeMP-niveauer har øget risiko for levertoksicitet (stigning i aminotransferaser), dermatit og pancreatitis. I sjældne tilfælde kan ses leversvigt. Ved meget høje Ery-MeMP niveauer er der risiko for svær knoglemarvstoksicitet.

Måling af Ery-MeMP er relevant ved udredning af knoglemarvs-, lever-, hud- og pancreastoksicitet hos patienter i AZA/6MP-dosering.

Bemærk at Ery-6TGN og Ery-MeMP vil være reduceret i 4-5 uger efter erythrocyttransfusion.

Medicinsk baggrund:

Azathioprin behandling kan bruges til patienter med inflammatorisk tarmsygdom (IBD) som et steroid besparende alternativ eller synergistisk, blandt andet ved patienter der får genopblussen af IBD når glukokortikoid niveauet nedjusteres eller stoppes. Behandling med azathioprin kan medføre bivirkninger såsom knoglemarvs påvirkning eller lever toxicitet i forbindelse med behandlingen. For at undgå disse bivirkninger, samt opnå terapeutisk niveau af medicinen, kan man monitorere niveauet af azathioprin metabolitter i blodet.

Metaboliseringen afhænger af enzymet TPMT, se afsnittet "Intraindividuel variation". Der findes nogle individer som er "Thiopurin-shuntere" og har en metabolisme der giver høje niveauer af den toksiske metabolit MeMP og lave niveauer af den terapeutiske 6-TGN, på trods af korrekt dosering.

Biologisk variation:

Ved uændret AZA/6MP-dosis er den gennemsnitlige intraindividuelle variationskoefficient for Ery-6TGN ca 10 %.

Intraindividuel biologisk variation:

Variation som følge af TPMT-genotype. TPMT er thiopurin methyltransferase; et leverenzym som katalyserer methylering af thiolgrupper på puriner. TPMT katalyserer dermed konvertering af 6MP (og AZA, men kun i ringe grad 6TG) og visse af deres metabolitter til methylerede thiopuriner

(MeMP). Nogle af disse metabolitter er stærke inhibitorer af purinsyntesen. De methylerede metabolitter kan derved i sig selv kan være cytotoxiske og øge inkorporeringen af 6-TGN i DNA. TPMT-heterozygote patienter har Ery-6TGN niveauer, der er det dobbelte af de niveauer, der ses hos TPMT-vildtype patienter, mens TPMT-deficiente patienter har Ery-6TGN-niveauer, der er op til 10x højere end hos vildtype.

Med baggrund i denne genetiske polymorfisme vil ca 0,3% af befolkningen have manglende TPMT-aktivitet, 11% have intermediær aktivitet og resten have høj aktivitet. Lav og specielt manglende TPMT-aktivitet øger risikoen for toksicitet medens patienter med høj aktivitet kræver større doser af azathioprin for at opnå tilstrækkelig immunsuppression.

Kritisk forskel:

To på hinanden følgende værdier skal afvige med mere end 55% i forhold til et forudgående resultat for at der er en kritisk forskel.

3) Analysetekniske data

Analyseudstyr:

LCMS.

Analysemetode /beregningsmetode:

Væskekromatografikoblet massespektrometrisk kvantitativ analyse. Analytmængde i forhold til tilsat deutereret standard.

Den målte mængde stof sammenlignes med en kalibreringskurve lavet ved at tilsætte de rene stoffer til fuldblod.

Ekspanderet kombineret relativ måleusikkerhed (k=2):

40% i hele måleområdet. Den sande værdis relative afvigelse fra resultatet kan med 95% sandsynlighed forventes at være mindre end den her angivne %

Maksimal dag-til-dag (intermediær) impræcision:

TGN: 13%

MeMP: 11%

Svarafgivelsesinterval:

Der korrigeres for Hb (NPU54790 & NPU54791) og erythrocyttal (NPU59306 & NPU59307). Dermed afhænger svarene af disse andre parametre, og derfor foreligger der ikke faste grænser for svarafgivelsesintervallerne.

Sporbarhed:

De rene stoffer er Sigma A4882 (6TGN) og Acros Organics 226560010 (MeMP).

Specificitet og interferens:

Ingen kendt interferens.

Akkrediteret analyse:

Nej.

Revisionslog

Version	Godkendt	Ændringskommentar
1	2021.04.16	