

Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) - ein pharmakogenetischer Parameter zur Therapieoptimierung vor Einsatz von Thiopurinen

Thiopurine (Azathiopurin, 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin) werden als Immunsuppressiva oder auch als Zytostatika bei akuten Leukämien, Autoimmunerkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen und in der Organtransplantation eingesetzt. Die aktiven Metaboliten dieser Wirkstoffe (6-Thioguanin-Nukleotide, 6-TGN) werden als Substratanaloga in DNA- und RNA-Moleküle eingebaut und inhibieren somit die Nukleinsäuresynthese. Das Enzym **Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)** katalysiert die S-Methylierung von Thiopurinen und trägt damit zu deren Inaktivierung bei. Auf Mutationen im TPMT-Gen basierende Beeinträchtigungen der Enzymaktivität können eine Akkumulation von Thioguanin-Nukleotiden mit schwerwiegenden hämatologischen Nebenwirkungen (z. B. Leukopenie bis hin zu Panzytopenie durch Myelosuppression) sowie weiteren unerwünschten Wirkungen (wie Hepatitis und Pankreatitis) zur Folge haben. Die Bestimmung der TPMT-Aktivität vor Therapiebeginn mit Thiopurinen ist sinnvoll. Bei partieller TPMT-Defizienz wäre die Standarddosis der Thiopurin-Medikamente anzupassen, um solche Nebenwirkungen zu verhindern. Bei kompletter Defizienz sollten auch alternative Medikamente in Erwägung gezogen werden.

Genetik

Das **TPMT-Gen** ist auf Chromosom 6 (6p22.3) lokalisiert. Das Allel mit normaler TPMT-Aktivität (Wildtyp, uneingeschränkte Enzymaktivität) wird als TPMT*1 bezeichnet. Einige Varianten des TPMT-Gens führen zu einer verminderten Aktivität des Enzyms. Die am häufigsten vorkommenden TPMT-Mangelallele sind: TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B und TPMT*3C. Bei etwa 10-15 % der Bevölkerung ist die TPMT-Aktivität reduziert (Heterozygotie, Mutation auf einem Allel) während eine völlige TPMT-Defizienz mit einer Häufigkeit von bis zu 1:200 gefunden wird (Homozygotie oder Compound-Heterozygotie, Mutationen auf beiden Allelen).

TPMT-Genotyp vs. TPMT-Aktivitätsbestimmung (TPMT-Phänotyp) – Diagnostische und therapeutische Überlegungen

Mit Hilfe der TPMT-Genotypisierung können die häufigsten genetischen Varianten im TPMT-Gen ermittelt werden, die zu weniger aktiven bzw. inaktiven Enzymen führen. Bei Untersuchung der häufigsten Mangelallelen wird eine Sensitivität von 90-95 % im Falle der partiellen Defizienz bzw. 100 % im Falle der kompletten Defizienz erreicht.

Die TPMT-Phänotypisierung durch Messung der TPMT-Aktivität in Erythrozyten ist ebenfalls möglich, wobei bei Bluttransfusionen innerhalb der letzten drei Monate die Genotypisierung die Methode der Wahl ist. Weitere Faktoren, wie z. B. Alter, Geschlecht, Ethnizität sowie die Lebensdauer der Erythrozyten, beeinflussen die TPMT-Aktivität und sollten bei der Interpretation des TPMT-Phänotyps berücksichtigt werden. Darüber hinaus können auch Arzneimittelwechselwirkungen durch Begleitmedikation eine TPMT-Aktivitätsbeeinflussung bewirken. Aminosalicylderivate, wie Mesalazin oder Sulfasalazin, inhibieren das TPMT-Enzym, während Thiopurine selbst die TPMT-Aktivität induzieren und zu einer eigenen Wirkverstärkung führen. Allopurinol inhibiert das Abbauenzym Xanthinoxidase und potenziert damit die Wirkung der Thiopurine.

Vor Therapiebeginn

- **TPMT-Genotypisierung**

Untersuchungsmethode:
Real-time PCR

Material:

EDTA-Vollblut
(normaler Postversand)
und Einwilligung zu
genetischen Untersuchungen
nach GenDG

- **TPMT-
Aktivitätsbestimmung-
(Phänotypisierung) ***

Untersuchungsmethode:
LC-MS

Material:

EDTA-Vollblut
(normaler Postversand)

Therapie-Überwachung

- **6-Thioguanin-Nukleotide ***
- **6-Methylmercaptopurin ***

Untersuchungsmethode:
LC-MS

Material:

EDTA-Vollblut
(tiefgefroren)

*Fremdleistung

Während die TPMT-Genotypisierung ständig an Bedeutung und Praktikabilität in der alltäglichen Praxis gewinnt, stehen Thiopurin-Dosierempfehlungen für die einzelnen nachgewiesenen Genotypen in der Datenbank PharmGKB (www.pharmgkb.org) zur Verfügung. Für heterozygote Träger eines defizienten Allels wird eine reduzierte Dosis (30-70 % der Standarddosis) empfohlen, für Träger zweier defizienter Allele ist eine stark verringerte Dosis (10 % der Standarddosis) zu verwenden bzw. eine alternative immunsuppressive Therapie zu erwägen.

Man sollte zwischen genetisch bedingten und idiosynkratischen Nebenwirkungen unter der Therapie mit Thiopurinen unterscheiden. Da nur ein Teil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch die genetisch bedingte TPMT-Defizienz erklärt werden kann, sind parallele engmaschige Blutbildkontrollen sowie Bestimmungen der Leberwerte, Nierenwerte und Amylase unerlässlich. Die Untersuchung der Muttersubstanzen Azathioprin und 6-Mercaptopurin (sehr instabil) ist weniger geeignet zur Therapie-Überwachung als die Bestimmung der Metabolitkonzentrationen (6-Thioguanin-Nukleotide, 6-TGN und 6-Methylmercaptopurin, 6-MMP). Nur so sind bestimmte Fragestellungen (Compliance, Anpassung der Erhaltungsdosis, Entscheidungen über Begleitmedikation) zu beantworten.

Literatur:

- 1) Asadov et al. "Thiopurine S-methyltransferase as a pharmacogenetic biomarker: significance of testing and review of major methods." *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)* 15.1 (2017): 23-30.
- 2) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG Bundesgesundheitsbl 2017;60:472-475
- 3) Relling et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Thiopurine Methyltransferase Genotype and Thiopurine Dosing: 2013 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93(4):324-5
- 4) Deufel et al. Richtlinie: Labormedizinische Diagnostik bei der Therapie mit TPMT (Thiopurin-S-Methyltransferase)-abhängigen Pharmaka. *J Lab Med* 2004;28(6):477-482
- 5) The Pharmacogenomics Knowledge base (<http://www.pharmgkb.org>).