

Azathioprin und 6-Mercaptopurin – therapeutisches Drug-Monitoring

Medizinischer Hintergrund

Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin dient der Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie rheumatologischen Erkrankungen oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) sowie Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Organtransplantationen hat Azathioprin aufgrund der Entwicklung effektiverer Immunsuppressiva inzwischen an Relevanz verloren.

Therapeutisches Drug Monitoring optimiert die Therapie

6-Mercaptopurin und sein Prodrug Azathioprin werden rasch zu aktiven Thiopurin-Nukleotiden und inaktiven Metaboliten abgebaut und sind selbst praktisch nicht nachweisbar. Das therapeutische Drug Monitoring erfolgt daher durch die Messung der pharmakologisch aktiven 6-Thioguanin-Nukleotide (als 6-Thioguanin, gesamt), deren Konzentration vorrangig auch mit der Hämatotoxizität korrelieren, während die Konzentration des 6-Methylmercaptapurin und dessen Nukleotide eher mit der Hepatotoxizität in Verbindung stehen.

Die regelmäßige Konzentrationsbestimmung beider Metabolite trägt dazu bei, durch frühzeitiges Erkennen zu hoher Spiegel unerwünschte und toxische Wirkungen zu verhindern und durch individuelle Anpassung der Dosierung eine optimale therapeutische Wirksamkeit zu erreichen.

Die Spiegelbestimmung sollte frühestens nach Erreichen des Steady State nach 4 bis 6 Wochen erfolgen. Da sich die Metaboliten intrazellulär anreichern, erfolgt die Normierung auf die Erythrozytenzahl. In der Literatur wird dabei eine Erythrozytenzahl von 8×10^8 Zellen als normal zugrunde gelegt, welche bei einem Hämoglobin von 12 mg/dl einem Volumen von 0,2 ml entspricht. Daher wird der gemessene Spiegel zusätzlich individuell um den mitbestimmten Hämoglobinwert korrigiert.

Therapeutische Bereiche 6-Thioguanin, gesamt:

Chemotherapie: 275 - 1000 pmol/0,2 ml

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: 250 - 500 pmol/0,2 ml

Organtransplantation (Tripletherapie): 100 - 450 pmol/0,2 ml

Für Konzentrationen >450 pmol/0,2 ml wird in der Literatur ein erhöhtes Risiko für Myelotoxizität, für Konzentrationen >1000 signifikant häufigere Leukopenien beschrieben.

Therapeutischer Bereich 6-Methylmercaptapurin, gesamt:

<5700 pmol/0,2 ml

Für Konzentrationen >5700 pmol/0,2 ml wird in der Literatur ein deutlich erhöhtes Risiko für Hepatotoxizität vor allem für pädiatrische Patienten beschrieben.

Material: EDTA-Vollblut

Methode: LC-MS/MS, Analytik 1-2x wöchentlich

Abrechnung: EBM-Ziffer: 32314 (51,90€), GOÄ-Ziffer: 4210 (52,46€)

TPMT: Phänotypisierung vor Therapiebeginn

Bei der TPMT (Thiopurinmethyltransferase) liegt ein klassischer genetischer Polymorphismus vor. Etwa 10% der Bevölkerung haben durch diesen Polymorphismus eine verminderte Aktivität der TPMT. Ca. 0,3% aller Personen tragen zwei nicht funktionsfähige Allele und weisen damit keine oder nur eine sehr geringe Enzymaktivität auf. Gesunden erwächst offensichtlich kein Nachteil aus dem Mangel. Bei Patienten unter Azathioprintherapie kommt es jedoch bei Standarddosierung zu akkumulierten, zytotoxischen 6-TGN-Konzentrationen und infolge zu einer massiven, mitunter letal verlaufenden Myelosuppression.

Daher wird vor Therapiebeginn mit Azathioprin dringend die Messung der TPMT-Aktivität zur Phänotypisierung empfohlen. In grenzwertigen Fällen kann eine Genotypisierung hilfreich sein (siehe Thiopurin-S-Methyltransferase-Defizienz).

Zur Bestimmung der TPMT-Aktivität werden gewaschene Erythrozyten hämolysiert und mit 6-Thioguanin inkubiert. Nach exakt einer Stunde wird das Produkt der enzymatischen Reaktion, 6-Methylthioguanin, per HPLC quantifiziert, daraus die Enzymaktivität berechnet und auf das eingesetzte Erythrozytenvolumen normiert. Bei erniedrigter TPMT-Aktivität sollte ausgehend von der Standarddosierung mit einer auf 30-70% reduzierten Dosis begonnen werden. Für Patienten mit vollständiger TPMT-Defizienz wird eine stark verringerte Dosis auf 10% der Standarddosierung empfohlen bzw. ist der Wechsel zu einer alternativen Therapie zu erwägen.

Referenzbereiche TPMT-Aktivität in nmol/(ml Ery x h):

$< 2,8$: Komplette TPMT-Defizienz

2,8-9,9: Intermediäre TPMT-Aktivität

10-20: Normale TPMT-Aktivität

> 20 : Erhöhte TPMT-Aktivität

Material: EDTA-Vollblut

Methode: HPLC, Analytik 1x wöchentlich

Abrechnung: EBM-Ziffer: 32305 (17,30€), GOÄ-Ziffer: 4202 (20,98€)

Ansprechpartner:

Sina Kleinert (Metabolische Spezialdiagnostik), Tel.: 0231-9572-1254

Dr. rer. nat. Falko Wünsche (Arzneistoffanalytik), Tel.: 0231-9572-6657

Literatur:

1 Schwab et al.: Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128:378-385.

2 Shipkova & von Ahsen: Therapie mit Thiopurin-Medikamenten - TDM und Pharmakogenomik der TPMT. J Lab Med 2003; 27 (5/6): 211-221.

3 BfArM: Bewertung der Anwendung von „6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ durch die Expertengruppe Off-Label Fachbereich Innere Medizin. Stand 26.10.2020.

Weitere Literatur auf Anfrage verfügbar.