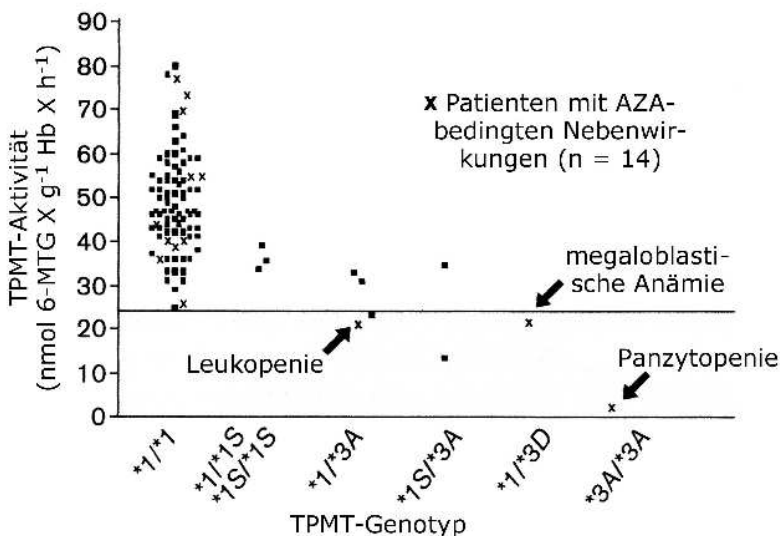




## Medikamentenempfindlichkeit – Thiopurin-Toxizität (MIM 187680)

### Wissenschaftlicher Hintergrund / Genetik

Medikamente aus der Gruppe der Thiopurine, wie Azathioprin (AZA), 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin, werden zur Therapie autoimmuner Erkrankungen, bei



akuter lymphoblastischer Leukämie und als Immunsuppressivum eingesetzt. Sie werden durch das Enzym Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) durch eine S-Methylierung abgebaut. Die Aktivität der TPMT

ist entscheidend für die Verträglichkeit bzw. die mögliche Toxizität von Thiopurinen. Etwa 0,3% der Bevölkerung weisen eine niedrige TPMT-Aktivität auf; 6-11% eine mittlere und 89-94% eine hohe Aktivität. Die Gabe von Standard-Dosierungen an Thiopurinen an Patienten mit TPMT-Defizienz resultiert in der Regel in einer Knochenmarkstoxizität (siehe Abbildung).

Im TPMT-Gen in 6p22.3 werden verschiedene Varianten (Polymorphismen) gefunden, die mit den unterschiedlichen Enzymaktivitäten einhergehen. Gut charakterisiert sind die Polymorphismen TPMT\*2 (nt238G→C), TPMT\*3A (nt460G→A in Verbindung mit nt719A→G), TPMT\*3B (nt460G→A) und TPMT\*3C (nt719A→G), wobei TPMT\*1 und TPMT\*1S den normalen Wildtyp darstellen. Die Genetik korreliert gut mit der TPMT-Aktivität: In einer Studie von Schwab et al. (Pharmacogenetics 12: 429-36, 2002) wiesen alle Patienten mit niedriger oder mittlerer TPMT-Aktivität mindestens einen der o.g. Polymorphismen auf, und 96,6% der Patienten mit hoher TPMT-Aktivität hatten keines dieser Allele. Die Bestimmung des TPMT-Genotyps vor der Gabe

von Thiopurinen kann somit helfen, Risikopatienten zu identifizieren und damit schwere Komplikationen zu vermeiden.

### **Methodik, Vorgehen und Dauer der Untersuchung**

DNA-Isolierung aus einer Blutprobe, Polymerase-Kettenreaktion und nachfolgende direkte Sequenzierung. Nachweis / Ausschluss der vier oben genannten Polymorphismen des TPMT-Gens. Es werden damit die weitaus häufigsten bekannten Varianten erfasst.

### **Material**

2 ml EDTA-, Citrat- oder Heparin-Blut.

### **Indikation zur Untersuchung**

Vor Einsatz von Thiopurinen. Im Rahmen der Familienberatung.

### **Kosten der Untersuchung**

Die Kosten berechnen sich nach den EBM-Ziffern 172, 4977, 4982 und 4984 bzw. nach den GOÄ-Ziffern 80, 3920, 3922 und 3926. Die Abrechnung erfolgt mit Überweisungsschein oder mit einem privaten Untersuchungsauftrag.

### **Literatur**

- Ameyaw M-M et al. Hum Mol Genet 8: 367-70 (1999).
- Collie-Duguid ES et al. Pharmacogenetics 9: 37-42 (1999).
- Evans WE et al. J Clin Oncol 19: 2293-301 (2001).
- Schwab M et al. Pharmacogenetics 12: 429-36 (2002)