

TPMT (Thiopurinmethyltransferase)

TPMT (Thiopurinmethyltransferase) ist ein wichtiges Enzym bei der Entgiftung von Thiopurinen, die z. B. bei der Behandlung von Patienten mit Azathioprin entstehen.

Klinischer Hintergrund

Thiopurine wie Mercaptopurin, Thioguanin und das Prodrug Azathioprin sind Medikamente, die oft zur Behandlung von Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder rheumatischen Beschwerden eingesetzt werden. Wirksamer Metabolit ist hierbei das 6-Mercaptopurin, das allerdings auch für die meisten Nebenwirkungen verantwortlich gemacht wird, wenn das Verhältnis von Medikamentengabe und Metabolisierung gestört ist. Das hierfür verantwortliche Enzym ist die Thiopurinmethyltransferase (TPMT).

Bei ca. 10 % der Bevölkerung liegt eine heterozygote Schädigung des Enzyms vor, so dass eine Entgiftung von Mercaptopurin verzögert wird. Bei 0,3 % liegt eine komplette Störung des Enzyms vor, so dass hier das Mercaptopurin nicht abgebaut werden kann. Eine Akkumulation von Thioguanin oder Mercaptopurinmetaboliten kann zu Myelosuppression, Anämie, Leukopenie oder Pankreatitis führen. Daher wird vor Gabe von Thiopurinen eine Bestimmung der TPMT-Aktivität empfohlen [1, 2].

Bestimmung der TPMT-Aktivität

Wir haben den Nachweis über HPLC (Flüssigchromatographie) etabliert. Die gewaschenen Erythrozyten werden dabei mit Mercaptopurin versetzt und bei 37 °C inkubiert. Nach Auftrennung über eine Säule kann dann mithilfe eines Fluoreszenz-Detektors das gebildete Methylthiopurin nachgewiesen werden.

Das Wichtigste auf einen Blick

Zur Verhinderung schwerer Nebenwirkungen vor der Behandlung mit Azathioprin, Mercaptopurin oder Thioguanin wird die Bestimmung der TPMT dringend empfohlen.

Indikation

Um Komplikationen bei der Behandlung mit Azathioprin oder Mercaptopurin auszuschließen, soll die TPMT-Enzymaktivität vor dem Beginn einer Behandlung untersucht werden. Dies ermöglicht Aussagen über zu erwartende Nebenwirkungen.

Befundbewertung

Da die Aktivität der TPMT auch durch andere Faktoren wie Medikamentengaben beeinflusst wird, wird besonders bei erniedrigter Enzymaktivität die Bestimmung der Thioguaninnukleotide (6TGN) sowie der Methylmercaptopurinnukleotide (MMPN) im EDTA-Blut empfohlen. So können schwere Nebenwirkungen deutlich verringert werden.

Referenzbereiche	Bewertung
> 20 nmol/gHb ^a h	normale Enzymaktivität
10-20 nmol/gHb ^a h	heterozygote Aktivitätsminderung des Enzyms
< 10 nmol/gHb ^a h	homozygote Aktivitätsminderung des Enzyms

Präanalytik

Probenmaterial: 1 ml EDTA-Vollblut (nicht tiefrieren!).

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	1 ml EDTA-Vollblut				
Probentransport	Standardtransport				
HPLC	HPLC-UV				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
TPMT	32305	€ 17,38	4202	€ 20,98	€ 24,13

Autor: Dr. Rupert Schreiner, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Lim SZ, Chua EW: Revisiting the Role of Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease Through Pharmacogenomics and Use of Novel Methods for Therapeutic Drug Monitoring, *Frontiers in Pharmacology*, 2018, Volume 9, Article 1107.
2. Chisick L, Oleschuk C, Bernstein CN: The utility of thiopurine methyltransferase enzyme testing in inflammatory bowel disease: *Can J Gastroenterol*, 2013, Volume 27 (1): 39-43.

Stand: November/2020

Ihr Ansprechpartner:
PD Dr. med. Andreas Krebs
Fachbereich Toxikologie
E-Mail: a.krebs@mvz-clotten.de
Telefon: +49 761 31905-184