

Benmärgshämning efter azatioprin

Nya rön om ett gammalt läkemedel

Azatioprin är ett cytostatikum och immunsuppressivt medel, som har använts i snart 30 år. Livshotande neutropeni utvecklas ibland under behandlingen. Detta har kunnat relateras till en specifik enzymdefekt i metabolismen av 6-merkaptopurin med nedsättning av den normala metyleringen till inaktiv substans. Som följd härav bildas mer än normalt av de cytotoxiska verksamma metaboliterna.

Ökad förståelse för uppkomstmekanismerna för svåra komplikationer – ärftliga metabola defekter och läkemedelsbeindagad enzymhämmning – och tillgång till nya mätmetoder kan leda fram till säkrare och mer effektiv behandling med azatioprin och 6-merkaptopurin.

Azatioprin är ett cytostatikum och immunsuppressivt medel som har använts i snart 30 år. Flera rapporter under 1980-talet och senare har beskrivit utveckling av svår pancytopeni tidigt under behandling med azatioprin [1-4]. Denna idiosynkrasi har kunnat relateras till en specifik enzymdefekt, som resulterar i avvikande nedbrytning av azatioprin.

Sedan 1995 har ett 60-tal arbeten angående detta enzym publicerats. Mot bakgrund av två fall av svår benmärgshämning under azatioprinbehandling vill vi belysa metabolismen av azatioprin och diskutera möjligheter att förhindra uppkomst av svåra biverkningar.

Författare

GUN-BRITT LÖWHAGEN

överläkare, docent, institutionen för dermatologi och venerologi

GÖRAN LINDSTEDT

överläkare, professor, avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, institutionen för laboratoriemedicin; båda vid Göteborgs universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

prin och diskutera möjligheter att förhindra uppkomst av svåra biverkningar.

Vidgat kliniskt användningsområde

Under de första årtiondena hade azatioprin framför allt en viktig plats i terapin för att förhindra rejektion vid njurtransplantation. Medlet har senare fått ett vidgat indikationsområde, och dess immunsuppressiva effekt har utnyttjats vid behandling av många autoimmuna sjukdomar [5-9] (Faktaruta 1). Dess immunsuppressiva effekt omfattar både antikroppsmedierad och cellförmedlad immunitet och antas bero bl a på en hämning av den klonala proliferationen i induktionsfasen av det immunologiska svaret.

Förbrukningen av azatioprin i Sverige har ökat något de senaste åren och är nu ca 4×10^4 dygnsdoser årligen motsvarande bortåt 100 patienter under långtidsbehandling.

Underrapportering av biverkningar

Det mest känsliga organet för biverkningar av azatioprin är benmärgen som har en snabb cellomsättning. Mest känslig är myelopoesen. Frekvensen leukopeni varierar i olika material. I en retrospektiv studie omfattande över 700 patienter med inflammatorisk tarmsjukdom som behandlats med azatioprin i genomsnitt 2 mg/kg/dag i 12,5 månader hade 3,8 procent vid något tillfälle leukopeni, definierat som antal vita blodkroppar $<3 \times 10^9/l$, och tre av 28 patienter med leukopeni hade pancytopeni. Av dessa dog två i sepsis [2]. Trombocytopeni ($<100 \times 10^9/l$), isoleerad eller i kombination med leukopeni, noterades hos 2 procent.

I en metaanalys omfattande 542 patienter behandlade med azatioprin för reumatoid artrit utvecklade 2,6 procent leukopeni (vita blodkroppar $<2,5 \times 10^9/l$) och ytterligare 6,3 procent hade mer måttlig reduktion av antalet vita blodkroppar ($2,5-3,5 \times 10^9/l$) [10]. Benmärgshämningen vid azatioprinbehandling har ansetts vara dosberoende och i allmänhet reversibel vid dosreduktion. I motsats till andra cytostatika som cyklofosamid har azatioprin an-

FAKTARUTA 1

Indikationer för behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

- Immunsuppression efter organtransplantation.
- Tillstånd med autoimmun etiologi som lupus erythematosus, reumatoid artrit, kronisk aktiv hepatit, inflammatorisk tarmsjukdom, myasthenia gravis.
- Vissa hematologiska sjukdomar, framför allt akut leukemi hos barn.

setts ha en gynnsam effekt-biverkningskvot.

Det förekommer sannolikt en underreportering av biverkningarna i Sverige. Oss tillgängliga uppgifter är emellertid förenliga med en frekvens av svåra blodbiverkningar i paritet med frekvensen av homozygoter för den enzymdefekt som diskuteras nedan.

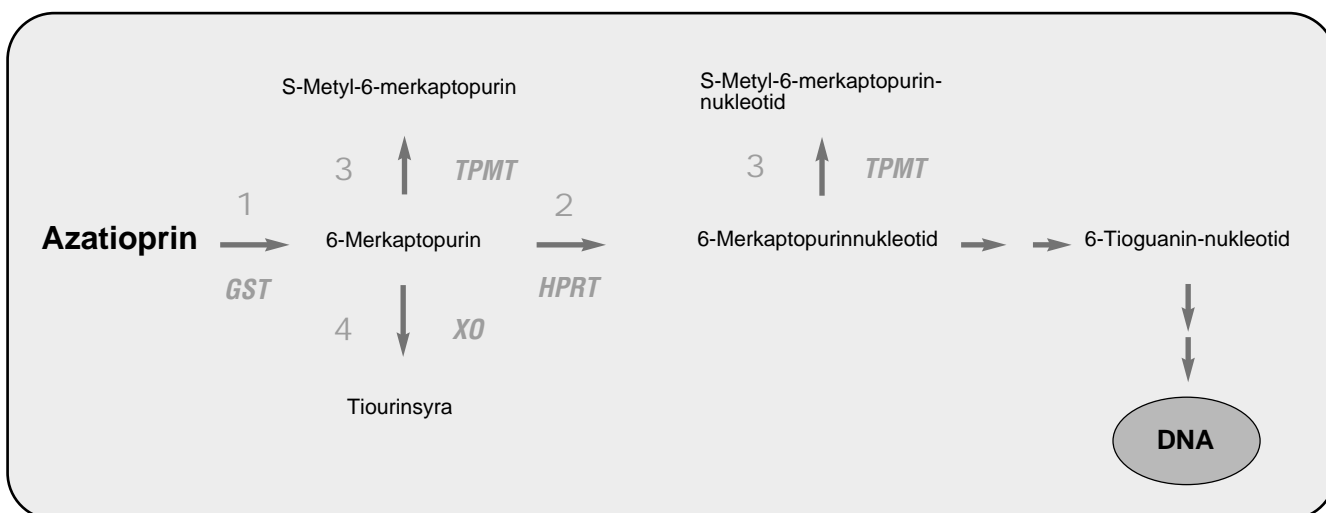
Vi vill i detta sammanhang framhålla att termen »leukopeni» bör ersättas med specifik angivelse av cellslag, som »neutropeni». Med moderna blodcellräknare kan man med god noggrannhet utföra cellmätningar även i det låga koncentrationsområdet. Vid uppföljningen av kemoterapi är det som regel partikelkoncentrationen av granulocyter som är av intresse, inte det totala leukocytinnehållet i blodprovet.

Azatioprin omsätts längs tre skilda vägar

Azatioprin är ett S-imidazolderivat av 6-merkaptopurin. Under inverkan av glutathion S-transferas (GST), med kofaktorn glutathion, frisätts 6-merkaptopurin (reaktion 1 i Figur 1) [11]. Reaktionen kan möjligen också ske nonenzymatiskt i vävnaderna.

6-merkaptopurin omsätts i princip längs tre skilda vägar [12]:

- Bildning av cytotoxiskt aktiva metaboliter sker genom initial omvandling till 6-merkaptopurinnukleotid (6-tioinosin-5'-fosfat; reaktion 2 i Figur 1), vilken omvandlas till 6-tioguanosin-5'-trifosfat och 2'-deoxy-6-tioguanosin-5'-trifosfat. Dessa inkorporeras i RNA respektive DNA.
- 6-merkaptopurin, liksom flera av dess



Figur 1. Metabolismen av azatioprin (modifierad från [12]). Enzymreaktioner: Reaktion 1. Glutationtransferas (GST, RX:glutation R-transferas, EC 2.5.1.18); Reaktion 2. Hypoxantin-fosforibosyltransferas (HPRT, IMP:pyrofosfat fosforibosyltransferas, EC 2.4.2.8). De S-metylerade baserna är inte substrat för enzymet; Reaktion 3. Tiopurin-S-metyltransferas (TPMT, S-adenosyl-L-metionin:tiopurin S-metyltransferas, EC 2.1.1.67); Reaktion 4. Xantinoxidas (XO, xantin:oxygen oxidoreduktas, EC 1.1.3.22). EC = klassifikation enligt [31].

derivat, är substrat för tiopurin-S-metyltransferas (TPMT; reaktion 3 i Figur 1), vilket katalyserar bildningen av metyltiopuriner. Ko-faktor är S-adenosyl-L-metionin. Metylering av 6-mercaptopurin leder till en metaboliskt inaktiv produkt, eftersom den inte omvandlas till cytotoxiskt aktiva substanser. Metylerade merkaptopurinderivat kan emellertid hämma purinsyntesen, dvs metylering kan här öka den toxiska effekten.

- Oxidation av 6-mercaptopurin i reaktioner katalyserade av xantinoxidas (reaktion 4 i Figur 1) leder till bildning av den biologiskt inaktiva slutprodukten tiourinsyra.

Ökad bildning av cytotoxiska metaboliter enligt reaktion 2 i Figur 1 kan således uppkomma vid nedsatt aktivitet i reaktion 3 och/eller reaktion 4. Påverkan på den senare reaktionen kan ske genom xantinoxidashämmaren allopurinol. Vid samtidig behandling med detta läkemedel och azatioprin, alternativt 6-mercaptopurin, rekommenderas att dosen av de senare reduceras till cirka en fjärdedel. En framkomlig väg att undvika komplikationer är mätning av cytotoxiska metaboliter i blod under behandlingen.

Påtagliga variationer inom och mellan individer

Aktiviteten av tiopurin-S-metyltransferas (reaktion 3 i Figur 1) har stor betydelse för såväl terapeutisk effektivitet som utveckling av toxicitet av aza-

tioprin och 6-mercaptopurin. Mycket låg enzymaktivitet i röda blodkroppar kunde i mitten av 1980-talet påvisas hos patienter som tidigt utvecklade livshotande benmärgssvikt under behandling. Dessa patienter hade höga koncentrationer av cytotoxiska metaboliter [1].

Hög enzymaktivitet har däremot visats innebära risk för dålig terapieffekt av 6-mercaptopurin vid lymfoblastleukemi hos barn [13, 14]. Dessa erfarenheter talar för att mätning av enzymaktiviteten före insättning av behandlingen skulle vara av värde. Detta ger möjlighet för en individuellt avpassad dosering av läkemedlet, framför allt om mätningarna kompletteras med bestämning av 6-thioguaninnukleotid i röda blodkroppar under behandlingens gång [4] (Faktaruta 2). Den katalytiska koncentrationen av tiopurin-S-metyltransferas i röda blodkroppar kan variera inom individer och mellan individer.

Inom-individvariation

Hos normala individer är den intraindividella variationen låg [15]. Däremot kan patienter som behandlas med azatioprin eller 6-mercaptopurin förete påtagliga variationer [5, 12]. Ökande enzymaktivitet in vitro under behandlingens gång hos vissa patienter har tillskrivits enzyminduktion alternativt skydd mot nedbrytning av enzymet som följd av substratstabilisering [16]. Njurfunktionsnedsättning och diuretikabehandling kan också leda till förändrad enzymaktivitet. Sänkning av metyltransferasaktiviteten in vivo kan vara en följd av läkemedelsinteraktion, exempelvis med salicylat och derivat av detta, som 5-aminosalicylat. Denna interaktion kan ha klinisk signifikans. Benmärgssuppression har nyligen beskrivits hos en patient som behandlats med 6-mercaptopurin och olsalazin (Dipentum) [17].

Hypotetiskt finns risk för sänkt enzymaktivitet hos individer med sänkt

metyleringskapacitet som följd av brist på S-adenosyl-L-metionin, kanske vid defekt funktion i folat/kobalaminmetabolismen. Detta har ett visst differentialdiagnostiskt intresse hos patienter som under azatioprinbehandling får makrocytos och en megaloblastisk benmärg.

Mellan-individvariation

Variationen i aktivitet av tiopurin-S-

FAKTARUTA 2

Alternativ för laboratoriekontrollen

- Mätning, före behandlingen eller vid svår komplikation, av aktiviteten av tiopurin-S-metyltransferas (TPMT) i röda blodkroppar. Bestämningen sker med 6-mercaptopurin och S-adenosyl-(¹⁴CH₃)metionin som substrat; produkt är S-(¹⁴CH₃)metyl-6-mercaptopurin [22]. Vid utredning av toxicitet hos behandlad patient som fått blodtransfusioner kan meningsfull mätning utföras först efter flera månader.
- Kartläggning av genotypen för TPMT inför behandlingen, eller vid toxicitet. Kan utföras oberoende av om patienten erhållit blodtransfusioner [19, 20].
- Mätning under behandlingens gång av koncentrationerna av cytotoxiska substanser, tex tioguaninnukleotid [4, 5, 25-29].
- Uppföljning av den biologiska effekten genom täta mätningar av hemoglobin, granulocyter och trombocyter i blod.
- Hos patienter som under behandlingen får makrocytos kan det vara motiverat att klarlägga om det finns risk för sänkt metyleringskapacitet genom mätning av metylmalonat i serum och/eller homocyst(e)in i plasma.

metyltransferas mellan individer är främst en följd av genetisk polymorfism [18-20]. Hos cirka en patient av 300 är aktiviteten av tiopurin-S-metyltransferas mycket låg som följd av homozygoti för en eller flera sådana mutationer i genen som resulterar i abnormt enzym. Heterozygoti leder till intermediär enzymaktivitet och kan förväntas finnas hos en patient av cirka nio.

Genen för metyltransferaset har lokaliserats till kromosom 6 (6p22.3), och dess struktur är delvis klarlagd. Ett antal punktmutationer har visats leda till ändrad enzymaktivitet, liksom ändringar i 5'-promotorregionen. Med DNA-diagnostiska metoder är det således möjligt att upptäcka genvarianter som ger upphov till låg eller hög enzymaktivitet in vivo. Fastställande av den »vilda» formen är emellertid ingen garanti för normal enzymaktivitet [19, 20]. Skälen för diskrepanserna mellan genotyp och fenotyp är oklara men kan kanske härledas till ovannämnda faktorer.

För de vanligaste bristformerna har halveringstiden av enzymet uppskattats till ca 15 minuter, jämfört med 18 timmar för normalvarianten. Mekanismen för uppkomst av enzymbrist är alltså ökad hastighet av den intracellulära proteolysen, vilken sker i ATP-beroende processer [21]. Det är än så länge okänt om liknande mekanismer kan förklara inom-individvariationerna av aktivitet hos patienter med normalvariant av enzymet.

42-årig kvinna utvecklade pancytopeni inom fyra veckor

Patient 1 är en 42-årig kvinna som sedan början av 1980-talet har en ärrbildande diskoid lupus erythematosus med utbredning i ansikte och delvis i hårbotten och på övre delen av bålen. Inga tecken har förelegat på systemengagemang. Hon hade behandlats med lokala steroider och antimalariamedel vår/sommar med tillfredsställande effekt fram till våren 1995, då hon fick ett akut uppblossande med utbredda fjällande förändringar i ansiktet och på bålen. Behandling inleddes med steroider per os. Vid försök till nedtrappning under 20 mg prednisolon dagligen blev patienten försämrad varför hon den 3 juli 1995 ställdes på Imurel 50 mg \times 2 (1,4 mg/kg kroppsvikt).

Patienten hade då normala utgångsvärden för B-hemoglobin (B-Hb; 137 g/l), vita blodkroppar (B-LPK; $5,6 \times 10^9/l$) och trombocyter i blod (B-TPK; $239 \times 10^9/l$). Efter elva dagar uppmättes B-Hb 121 g/l, medan ingen säker ändring sågs av övriga variabler. Efter cirka fyra veckor (1 augusti) hade B-Hb sjunkit till 92 g/l och B-LPK till $1,6 \times 10^9/l$. Hudförändringarna var helt läkta. Imurel såväl som Plaquenil sattes ut. Ben-

märgsundersökning visade hypocellularitet med toxiska drag. Som lägst var B-Hb 82 g/l, B-LPK $1,2 \times 10^9/l$ och B-TPK $24 \times 10^9/l$. Patienten tillfrisknade utan ytterligare behandling.

Sammanfattningsvis utvecklade patienten pancytopeni inom cirka fyra veckor, vilken klingade av efter utsättning av bl a azatioprin.

81-årig kvinna fick svåra hematologiska biverkningar

Patient 2 är en 81-årig kvinna som i december 1993 insjuknade med ledbesvär och anemi, vilket slutligen tolkats som seropositiv reumatoid artrit. Initial behandling var inte framgångsrik, varför man den 17 juli 1995 satte in T Azatioprin Scand Pharm, 50 mg 1×1 första veckan och därefter 1×2 . B-Hb var 98 g/l; i övrigt hematologiskt normala värden. Kontroll efter cirka två veckor visade oförändrade värden. Ytterligare tre veckor senare rapporterade patienten kraftigt illamående, varför azatioprinbehandlingen avslutades. Då var B-Hb 62 g/l, B-LPK $0,7 \times 10^9/l$ med 3 procent segmentkärniga celler, och B-TPK $4 \times 10^9/l$ (sic!). Patienten utvecklade sepsis och subkutana blödningar som kunde behandlas framgångsrikt. Hon fick även upprepade transfusioner av erytrocyt- och trombocyt koncentrat samt injektion Neupogen. Hon kunde senare skrivas ut till hemmet.

Sammanfattningsvis utvecklade kvinnan svåra hematologiska biverkningar under cirka en månads behandling med normaldos azatioprin. Grav anemi, neutropeni och trombocytopeni krävde transfusioner och behandling med granulocytostimulerande farmaka jämte behandling bl a av sepsis.

Hos båda patienterna mättes aktiviteten av tiopurin-S-metyltransferas i röda blodkroppar enligt Weinshilbom 1978, och jämfördes med aktiviteten för referenspersoner. För patient 2 kunde detta dock göras flera månader senare eftersom hon erhölet blodtransfusioner. I båda fallen var enzymaktiviteten mycket låg (<5 procent av referensmedelvärdet) förenligt med homozygoti för lågaktivitetsallel(er).

Laboratoriekontroll före och under azatioprinbehandling

Vid »terapeutisk monitorering» mäts som regel det aktuella läkemedlets koncentration i serum, plasma eller helblod. Sådana mätningar har dock inte visats vara av värde för azatioprin eller 6-merkaptopurin. Faktaruta 2 beskriver några skilda alternativ för den laboriemässiga kontrollen. Medan de hematologiska undersökningarna är allmänt tillgängliga utförs de övriga mätningarna endast vid ett fåtal speciallaboratorier.

Många författare rekommenderar

idag mätning av tiopurin-S-metyltransferas i röda blodkroppar före insättandet av azatioprin [3, 23, 24]. Livshotande neutropeni kan därigenom undvikas hos homozygoterna för enzymbrist. Vidare kan enzymaktivitetsmätning vara vägledande när det gäller doseringen av azatioprin. Det finns data som indikerar att patienter med hög aktivitet svarar sämre på azatioprinbehandling, både vid leukemi hos barn och hos njurtransplanterade [13, 14]. Snow och medarbetare [3] studerade förhållandet mellan enzymaktivitet, terapisvar och azatioprinindos hos patienter med svår azatioprinkrävande hudsjukdom. Utifrån dessa resultat presenteras förslag till dosering av azatioprin i relation till enzymaktiviteten.

Idag rekommenderas vid azatioprinbehandling kontroll av perifer blodbild minst en gång per vecka i åtta veckor och därefter en gång per månad (enligt Fass). Om aktiviteten av tiopurin-S-metyltransferas bestäms före behandling med azatioprin/6-merkaptopurin kan regimen för blodbildskontroller modifieras med inriktning framför allt mot heterozygoterna för bristen, ca 10 procent i befolkningen. Dessa patienter löper risk för pancytopeni senare under behandlingsförloppet. Man bör emellertid också vara uppmärksam på risken för läkemedelsinteraktion ledande till sänkt enzymaktivitet i reaktionerna 3 och 4 i Figur 1, och som nämnts ovan finns det kanske även andra faktorer att ta hänsyn till.

Benmärgssuppressionen reversibel i båda fallen

I de här omnämnda fallen var benmärgssuppressionen reversibel efter utsättande av azatioprin. Hos den 81-åriga kvinnan krävdes dock betydande sjukvårdsinsatser för att patienten skulle tillfriskna. Hos patienter med annan grundsjukdom kan konsekvenserna bli allvarligare, exempelvis efter organtransplantation [23]. En adekvat hematologisk övervakning under månaderna efter insättning av läkemedlet är därför nödvändig.

Risikfaktorer viktiga att känna till

Risikfaktorer för biverkningar vid behandling med azatioprin eller 6-merkaptopurin är framför allt följande:

1. Ärftliga enzymvariationer
2. Interaktion med andra läkemedel.

Patienter som har låg aktivitet av enzymet tiopurin-S-metyltransferas (reaktion 3 i Figur 1), eller till och med saknar påvisbar aktivitet, löper mycket stor risk för svåra komplikationer på grund av höga koncentrationer av cytotoxiska metaboliter bildade genom re-

ANNONS

aktion 2 i Figur 1. Man har därför antytt att det skulle vara som att spela rysk roulett med patienten – där revolvern dock endast riktas mot patienten – om azatioprinbehandling sätts in utan hänsynstagande till aktiviteten av detta enzym [24].

Den mest kända läkemedelsinteraktionen är med allopurinol, som hämmar enzymet xantinoxidas (reaktion 4 i Figur 1). Samtidig tillförsel av azatioprin och detta läkemedel leder också till höga koncentrationer av cytotoxiska metaboliter. Flera fall av svår benmärgshämning har rapporterats, och även dödsfall. Även tiopurin-S-metyltransferas kan hämmas av läkemedel, t ex salicylsyraderivat, med liknande konsekvenser som följd.

Angeläget att formulera nationellt vårdprogram

Mot bakgrunden av de ökade kunskaperna om dessa läkemedelsmetabolism och de ökade diagnostiska möjligheterna för komplikationsrisk (Faktaruta 2) är det angeläget att man på ett nationellt plan, kanske till och med nordiskt plan, formulerar vårdprogram för behandling med azatioprin och besläktade substanser som i görligaste mån säkerställer att komplikationer upptäcks tidigt och kanske till och med förhindras. För detta krävs ett nära samarbete mellan patientvårdande läkare och företrädare för de analytiska laboratorerna.

Referenser

- Lennard L, Van Loon JA, Weinsilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 149-54.
- Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993; 34: 1081-5.
- Snow JL, Gibson LE. The role of genetic variation in thiopurine methyltransferase activity and the efficacy and/or side effects of azathioprine therapy in dermatologic patients. *Arch Dermatol* 1995; 131: 193-7.
- Andersen JB, Szumlanski C, Weinsilboum RM, Schmiegelow K. Pharmacokinetics, dose adjustments, and 6-mercaptopurine/methotrexate drug interactions in two patients with thiopurine methyltransferase deficiency. *Acta Paediatr* 1998; 87: 108-11.
- Bergan S. Azathioprine monitoring in renal transplantation [dissertation]. Oslo: Oslo Universitet, 1998: 1-41.
- Dutz JP, Ho VC. Immunosuppressive agents in dermatology. An update. *Dermatol Clin* 1998; 16: 235-51.
- Klippel JH. Indications for, and use of, cytotoxic agents in SLE. *Baillières Clin Rheumatol* 1998; 12: 511-27.
- Lennard L. Clinical implications of thiopurine methyltransferase - optimization of drug dosage and potential drug interactions. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 527-31.
- Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, Weinsilboum RM. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1990; 336: 225-9.
- Lilleyman JS, Lennard L. Mercaptopurine metabolism and risk of relapse in childhood lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1994; 343: 1188-90.
- Lewis LD, Benin A, Szumlanski CL, Otterness DM, Lennard L, Weinsilboum RM et al. Olsalazine and 6-mercaptopurine-related bone marrow suppression: a possible drug-drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 464-75.
- Weinsilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 651-62.
- Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL, Pui CH et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997; 126: 608-14.
- Spire-Vayron de la Moureyre C, Debuysere H, Mastain B, Vinner E, Marez D, Lo Guidice JM et al. Genotypic and phenotypic analysis of the polymorphic thiopurine S-methyltransferase gene (TPMT) in a European population. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 879-87.
- Tai HL, Krynetski EY, Schuetz EG, Yanishevski Y, Evans WE. Enhanced proteolysis of thiopurine S-methyltransferase (TPMT) encoded by mutant alleles in humans (TPMT*3A, TPMT*2): mechanisms for the genetic polymorphism of TPMT activity. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 6444-9.
- Weinsilboum RM, Raymond FA, Pazmiño PA. Human erythrocyte thiopurine methyltransferase: radiochemical microassay and biochemical properties. *Clin Chim Acta* 1978; 85: 323-33.
- Anstey A. Azathioprine in dermatology: a review in the light of advances in understanding methylation pharmacogenetics. *J R Soc Med* 1995; 88: 155-60.
- Bergan S, Bental Ø, Södal G, Brun A, Rugstad HE, Stokke O. Possibilities for therapeutic drug monitoring of azathioprine: 6-thioguanine nucleotide concentrations and thiopurine methyltransferase activity in red blood cells. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 318-26.
- Pettersson B, Albertioni F, Almer S, Peterson C, Söderhäll S. Tiopurinmetyltransferas (TPMT) – ett polymorft enzym av betydelse för effekten av tiopuriner. Abstrakt 13P. Stockholm: Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea 1998; 107(1): 237.
- Krynetski EY, Krynetskaia NF, Yanishevski Y, Evans WE. Methylation of mercaptopurine, thioguanine, and their nucleotide metabolites by heterologously expressed human thiopurine S-methyltransferase. *Mol Pharmacol* 1995; 47: 1141-7.

En fullständig referenslista kan erhållas från författarna som båda är verksamma vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg.

Summary

Bone marrow depression after azathioprine: new light on an old drug

Gun-Britt Löwhagen, Göran Lindstedt

Läkartidningen 2000; 97: 458-62.

Azathioprine, a cytostatic and immunosuppressive drug in use for some 30 years, can give rise to life-threatening neutropenia and throm-

bocytopenia. This may be caused by unexpectedly high concentrations of cytotoxic metabolites due to abnormally slow inactivation of 6-mercaptopurine (6-MP) by thiopurine S-methyltransferase (TPMT) and/or xanthine oxidase. Low TPMT activity may be due to genetic polymorphism or interaction with drugs such as salicylic acid derivatives, while xanthine oxidase may be inhibited by allopurinol. High TPMT activity, on the other hand, may hamper cytostatic treatment. Safer and more effective treatment with azathioprine and its metabolite 6-MP becomes possible with new laboratory methods for pharmacotherapy monitoring.

Correspondence: Gun-Britt Löwhagen, Dept of Dermatology and Venereology, Göteborg University, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden.