

## Erweiterte genetische Analyse eines DPD-Mangels und einer damit verbundenen 5-Fluorouracil-Toxizität vor einer geplanten Chemotherapie

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege, sehr geehrtes Praxisteam,

5-Fluorouracil (5-FU)-haltige Arzneimittel werden sehr häufig als Zytostatika in der systemischen Tumorthherapie eingesetzt. Das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) kontrolliert mit 80-85 % maßgeblich den Abbau von 5-FU und deren Prodrugs Capecitabin und Tegafur in der Leber. Bei 9-10 % der europäischen Bevölkerung sind pathogene Varianten im DPD-Gen (DPYD) nachweisbar, die mit einer verminderten Enzym-Aktivität assoziiert sind. Patienten mit genetisch bedingtem DPD-Mangel können 5-FU-haltige Arzneien schlecht oder gar nicht metabolisieren, weshalb allein ca. 30 % aller schweren Toxizitätsreaktionen auf einen DPD-Mangel zurückzuführen sind. Daher ist seit 2020 die genetische Testung eines DPD-Mangels vor einer geplanten Chemotherapie GKV-Leistung.

### Genetisch bedingter DPD-Mangel als Ursache einer 5-FU-Toxizität

Um mögliche schwere Toxizitäten einer 5-FU-Therapie durch einen genetisch bedingten DPD-Enzymmangel abzuschätzen, sollte dies vor Therapiebeginn einmalig untersucht werden. Damit kann das individuelle Risiko für eine Toxizität für ca. 30 % aller Fälle ausgeschlossen werden.

nachweisbare DPYD-Varianten [dpSNP ID], Allelbezeichnung	DPD-Enzym Aktivität	Allelfrequenz (Kaukasern)	Toxizität (rel. Risiko)	Empfehlung für 5-FU-Therapie
*2A [rs3918290]	0 %	0,006	2,9	alternative Therapeutika
*13 [rs55886062]	0 %	0,001	4,4	alternative Therapeutika
rs67376798	50 %	0,007	3,0	alternative Therapeutika
Haplotyp B3 [rs75017182, rs56038477]	50 %	0,022	1,6	reduzierte 5-FU-Dosis
heterozygote, andere Varianten (Nachbarschaft)	n.b.	n.b.	?	reduzierte 5-FU-Dosis
Homozygot mutiert, andere Varianten (Nachbarschaft) oder 2 untersch. mutierte Allele	n.b.	n.b.	?	alternative Therapeutika

Der von uns eingeführte CE-IVD-Test für das DPD-Gen (real-time PCR mit Schmelzkurven-Analyse) erweitert die Analyse des genetisch bedingten DPD-Mangels, weil damit neben den vier häufigsten und klinisch bedeutsamsten DPYD-Varianten zudem eine Detektion von weiteren Varianten (s. Tab.) möglich ist. Die Ergebnisse dieser genetischen Analyse sind die Basis einer spezifizierten Empfehlung zur 5-FU-Therapie (s. a. Empfehlungen der DGHO, CPIC und der EMAI). Tumorpatienten mit vollständigem DPD-Mangel dürfen demzufolge nicht mit 5-FU, Capecitabin und Tegafur systemisch behandelt werden. Bei partiellem DPD-Mangel sollte eine um mind. 50 % reduzierte Anfangsdosis eingesetzt werden. Die Dosierung kann nachfolgend erhöht werden, wenn keine schwerwiegende Toxizität beobachtet wird.

(Hinweis: Vor Beginn einer Therapie schwerer Pilzinfektionen mit Flucytosin ist kein Test gefordert, da die Behandlung nicht verzögert werden sollte. Bei bekanntem DPD-Mangel darf jedoch kein Flucytosin angewendet werden.)

**Anforderung:** DPYD-Genotypisierung

**Material:** EDTA-Blut, plus unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten nach Gendiagnostikgesetz

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gern telefonisch oder per E-Mail (info@labor-ostsachsen.de) zur Verfügung.  
Ihr Team vom Medizinischen Labor Ostsachsen