

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 (Kaukasiern) | 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, Cabecitabin 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