



LABORINFORMATION

30.10.2023

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 häufig als Zytostatika bei **system. Tumorthherapie** eingesetzt. Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) kontrolliert mit 80-85% maßgeblich den Abbau von 5-FU und der Prodrugs Capecitabin und Tegafur. Bei 9-10% der europäischen Bevölkerung sind Varianten im DPD-Gen (DPYD) nachweisbar, die mit verminderter Enzym-Aktivität assoziiert sind. Patienten mit genet. bedingtem DPD-Mangel können 5-FU-Arzneien schlecht oder gar nicht metabolisieren, weshalb ca. **30% aller schweren Toxizitätsreaktionen auf einen DPD-Mangel zurückzuführen** sind. Daher ist seit 2020 die genet. Testung eines DPD-Mangels vor einer geplanten Chemotherapie GKV-Leistung.

Der von uns eingeführte CE-IVD-Test für das DPD-Gen (real-time

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 (Kaukasier)	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 unterschiedlich mutierte Allele	n.b.	n.b.	?	alternative Therapeutika

PCR mit Schmelzkurven-Analyse) erweitert die Analyse des genet. bedingten DPD-Mangels, weil damit neben den vier häufigsten und klinisch bedeutsamsten DPYD-Varianten zudem die Detektion weiterer Varianten (s. Tab.) möglich ist. Die Ergebnisse dieser genet. Analyse sind die Basis einer spezifizierten Empfehlung zur 5-FU-Therapie (s. a. DGHO, CPIC, EMAI). Tumorpatienten mit vollständigem DPD-Mangel dürfen demzufolge nicht mit 5-FU, Capecitabin und Tegafur systemisch behandelt werden. Bei partiellem DPD-Mangel sollte eine mind. 50% reduzierte Anfangsdosis eingesetzt werden. Die Dosierung kann nachfolgend erhöht werden, wenn keine schwerwiegende Toxizität beobachtet wird.

(Hinweis: Vor Therapiebeginn schwerer Pilzinfektionen mit Flucytosin ist kein Test gefordert, um die Behandlung nicht zu verzögern. Bei bekanntem DPD-Mangel darf jedoch kein Flucytosin angewendet werden.)

Anforderung: DPYD-Genotypisierung

Material: EDTA-Blut, plus Gendiagnostik-Einverständniserklärung des Patienten

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen, Ihr Medizinisches Labor Westsachsen