

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Testung vor Einsatz von 5-Fluorouracil-, Capecitabin- und Tegafur-haltigen Medikamenten

Fluoropyrimidine werden als Chemotherapeutika zur Behandlung von einer Vielzahl von Tumoren, darunter Dickdarm-, Bauchspeicheldrüsen-, Magen- sowie Brust-Krebs meist in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet. Das **Enzym DPD** ist zu 80 % für die Verstoffwechslung des Chemotherapeutikums 5-Fluorouracil (5-FU) und dessen Prodrugs Capecitabin und Tegafur verantwortlich und wird vom **Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Gen (DPYD-Gen)** kodiert. Dem DPD-Mangel liegen Varianten im *DPYD*-Gen zugrunde, die zu einer DPD-Defizienz führen. Diese können zur Anreicherung von Fluorouracil im Blut führen und mit einer schweren bis tödlichen Toxizität (Mukositis, Diarrhö, Neutropenie und Neurotoxizität) einhergehen. Der DPD-Mangel wird autosomal rezessiv vererbt. Bis zu 9 % der kaukasischen Bevölkerung haben niedrige DPD-Spiegel und bei bis zu 0,5 % fehlt das Enzym ganz. Die Therapie-assoziierte Letalität liegt bei 0,2-1,0 %.

Diagnostik vor Therapiebeginn

Der Nachweis eines DPD-Mangels kann durch die Untersuchung bestimmter Mutationen im *DPYD*-Gen erfolgen. Aktuell gilt diese **molekulargenetische Testung als Methode der Wahl**, wenngleich laut EMA oder Deutscher Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) die prätherapeutische Uracil-Messung (tiefgefrorenes EDTA-Plasma) sowie die Bestimmung der DPD-Aktivität in Leukozyten (in Deutschland derzeit keine Routine-Untersuchung) als Alternativen zur genetischen Analyse genannt werden.

Bei der *DPYD*-Genotypisierung erfolgt die Untersuchung auf die **4 wichtigsten DPYD-Varianten** (c.1905+1G>A oder Exon 14-Skipping-Mutation [DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.1236G>A bzw. c.1129-5923C>G [HapB3] und c.2846A>T im Exon 22) mittels PCR und Kapillarelektrophorese.

Die o.g. Varianten sind für bis 30 % der zum Teil schweren 5-FU-toxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Trotz negativer Testergebnisse für einen DPD-Mangel kann es dennoch zu einer schweren Toxizität kommen. Umgekehrt kommt es nicht bei allen Merkmalsträgern zu einer Toxizität. Beispielsweise wird bei nur ca. 50 % der Patienten mit der wichtigsten Mutation (Exon 14-Skipping-Mutation) eine 5-FU-Toxizität gesehen.

Vom Genotyp zur Dosis

Krebspatienten mit vollständigem DPD-Mangel dürfen nicht mit 5-Fluorouracil, Capecitabin oder Tegafur systemisch behandelt werden. Bei partiellem DPD-Mangel sollte eine um mindestens 50 % reduzierte Anfangsdosis erwogen werden. Die Dosierung kann nachfolgend erhöht werden, wenn keine schwerwiegende Toxizität vorliegt. Vor Beginn einer Behandlung schwerer Pilzinfektionen mit Flucytosin ist kein Test erforderlich, da die Behandlung nicht verzögert werden sollte. Bei bekanntem DPD-Mangel darf kein Flucytosin angewendet werden. Bei topischer Anwendung von Fluorouracil auf der Haut ist die Testung nicht notwendig.

TDM während der Therapie

Engmaschige Blutbildkontrollen bei Gabe von Fluorouracil-haltigen Medikamenten sind weiterhin unentbehrlich. Parallel dazu kann im Rahmen des TDM die **5-FU-Spiegelbestimmung** erfolgen, die zur optimalen Einstellung der Dosierung beitragen und somit die klinischen Ergebnisse verbessern kann.

Literatur:

- 1) The Pharmacogenomics Knowledge Base (<http://www.pharmgkb.org>).
- 2) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Positionspapier Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) -Testung vor Einsatz von 5-Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur. Juni 2020

Empfohlene Diagnostik vor Therapiebeginn:

DPYD-Genotypisierung
EDTA-Vollblut und Einwilligung zu genetischen Untersuchungen nach GenDG

Diagnostik zur Therapie-Überwachung:

Blutbildkontrollen,
EDTA-Vollblut

5-FU-Spiegelbestimmung
Serum, frühestens 6 Stunden nach Beginn der Infusion, taggleicher Laboreingang