



## 5-FU-Therapie [T88.7]

OMIM-Nummer: 274270, 612779 (DP[Y]D)

### Wissenschaftlich-medizinischer Hintergrund

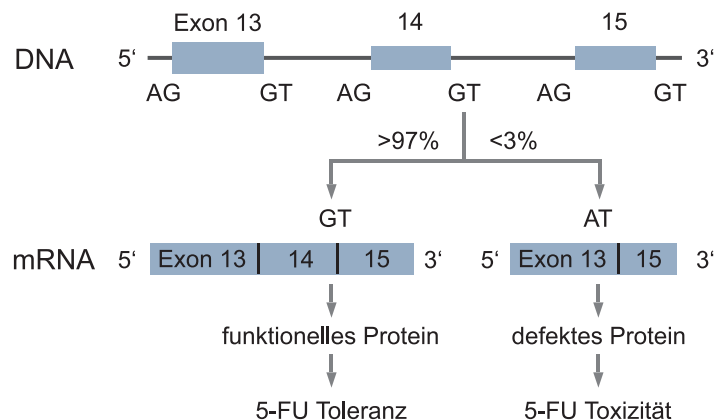
Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym beim Abbau des Chemotherapeutikums **5-Fluorouracil** (5-FU) und dessen Prodrugs. Circa 80% der zugeführten 5-FU-Dosis werden über DPD verstoffwechselt. Verschiedene Varianten im *DPYD*-Gen führen zu einer DPD-Defizienz, wodurch der Metabolismus von DPD-Substraten eingeschränkt ist. Patienten mit pathogenen Varianten im *DPYD*-Gen tragen ein erhöhtes Risiko, schwere Toxizitäten unter 5-FU-Therapie zu entwickeln. Neben der gut charakterisierten Exon 14-Skipping-Mutation (DPD\*2A, rs3918290) wurde auch für andere Varianten im DPD-Gen ein Zusammenhang zur 5-FU-Toxizität gezeigt. Die *DPYD*-Genotypisierung kann dazu beitragen, die Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen unter 5-FU-Therapie zu reduzieren. Die Diagnostik im *DPYD*-Gen kann als Stufendiagnostik angefordert werden, wobei in Stufe I die **Exon-14-Skipping-Mutation** untersucht wird. Die weitere Diagnostik erfolgt entsprechend der aktuell gültigen Empfehlungen der **CPIC** und **DPWG Guidelines**. Derzeit werden diese Varianten **c.1236G>A** (Exon 11), **c.1679T>G** (*DPYD*\*13, Exon 13), **c.2846A>T** (Exon 22) als klinisch relevant erachtet und können als Stufe II Diagnostik angefordert werden. Durch diese Diagnostik werden sowohl die in den Fachinformationen als auch in den Guidelines genannten Varianten erfasst.

Ausführliche Informationen zu Toxizitätserscheinungen und DPD-Enzymdefizienz sind auch den Warnhinweisen der Fachinformation und der CPIC und DPWG Guidelines zu Fluorouracil und *DPYD* zu entnehmen.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA empfiehlt, dass Patienten auf das Fehlen bzw. den partiellen Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) getestet werden sollten, bevor sie eine Krebsbehandlung mit fluorouracilhaltigen Arzneimitteln beginnen, die durch Injek-

tion oder Infusion (Tropf) verabreicht werden (Quelle: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM). Dies kann neben biochemischen Verfahren partiell auch durch eine Genotypisierung erfolgen. Dabei ist zu beachten, dass ein negatives Ergebnis der genetischen Diagnostik eine DPD-Defizienz nicht vollständig ausschließen kann, da im Gen weitere Varianten bekannt sind, die mit einer herabgesetzten Enzymaktivität assoziiert sind, deren klinische Relevanz aber derzeit nicht geklärt ist.

**Hinweis:** Kombinierte Heterozygotie oder Homozygotie für bestimmte pathogene Varianten im *DPYD*-Gen kann zum klinischen Bild der hereditären Thymin-Uracilurie bzw. familiären Pyrimidinämie führen.



Schematische Darstellung des Mechanismus und der funktionellen Konsequenz der Exon-14-Skipping-Mutation im *DPD*-Gen

### Anforderung

**Indikation:** V.a. genetisch bedingte 5-FU-Toxizität

**Auftrag:**

**DPD Stufe I:** *DPYD*\*2A (Exon 14 Skipping Mutation)

**DPD Stufe II:** Nachweis von *DPYD*-Varianten in den Exons 11, 13, 14 und 22

erweiterte Diagnostik auf Anfrage



## Kosten

IGeL: keine Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung  
Kosteninformationen auf Anfrage

## Präanalytik

**Material:** 1 ml EDTA-Blut  
oder Wangenschleimhautabstrich

**Dauer:** Stufe I: 3-5 Tage  
Stufe II: 1-2 Wochen

**Methode:** DPD Stufe I: Restriktionsanalyse  
DPD Stufe II: Sequenzanalyse  
(Exon 6, 13, 14, 22, *DPD*-Gen)

## Ihr Kontakt zu uns:

**Zentrale** (Mo-Fr. 8:00-18:00 Uhr)  
Telefon: +49.89.895578-0

Ansprechpartner: Dipl. Biol. Birgit Busse  
Dr. rer. nat. Katrin Goldmann

## Literatur

Lunenburg et al. 2020 Eur J Hum Genet. 28(4): 508–517  
/ Caudle et al. 2013, CPIC guidelines, Clin Pharmacol Ther.  
94:640-5 / Saif MW 2013, Cancer Genomics Proteomics, 10:89  
/ Fachinformation FLUOROURACIL-GRY® / Swen et al. 2011,  
Clin Pharmacol Ther 89:662